Chemistry. No. 2.

Über

Salvarsan und Neosalvarsan

Sonderabdruck

der

Schlussbemerkungen

aus den „Abhandlungen über Salvarsan“ Bd. III

von

P. Ehrlich.

1913

J. F. Lehmanns Verlag, München.

J. F. LEHMANN'S Verlag in MÜNCHEN.

Abhandlungen über Salvarsan

Gesammelt und mit einem Vorwort und Schlussbemerkungen herausgegeben von

Prof. Dr. Paul Ehrlich

Wirkl. Geh. Rat, Direktor des Instituts für experimentelle Therapie.

I. Band. Umfang: 402 S. gr. 8°.

Preis geheftet M. 6.—. Gebunden M. 7.50.

II. Band. Umfang: 617 S. gr. 8°.

Preis geheftet M. 10.—. Gebunden M. 12.—.

III. Band. Umfang: 37 Bogen gr. 8°.

Preis geheftet M. 10.—. Gebunden M. 12.—.

Ueber Neurorezidive nach Salvarsan- und nach Quecksilberbehandlung.

Ein Beitrag zur Lehre von der Frühsyphilis des Gehirns.

Von **Dr. J. Benario.**

Mit einem Vorwort von Wirkl. Geh. Rat **P. Ehrlich.**

Mit 1 Tafel u. 5 Fig. im Text. Umfang VIII, 195 S.

Preis geh. M. 6.—. Geb. M. 7.—.

Franz Mracek's Atlas und Grundriss der

Haut-Krankheiten.

Dritte, teilweise umgearbeitete u. erweiterte **Auflage** herausgegeben von

Dr. Albert Jesionek,

a. o. Professor für Dermatologie u. Syphilis a. d. Landesuniversität Giessen.

Mit 109 farb. Tafeln u. 96 schwarzen Abbild. Preis gut geb. **Mk. 18.—.**

Lehmann's medizinische Handatlanten Band V.

Atlas der Syphilis

und der venerischen Krankheiten mit einem Grundriss der Pathologie und Therapie derselben

von Hofrat Professor **Dr. Franz Mracek.**

Zweite, vollständig umgearbeitete und vermehrte Auflage.

Mit 81 farbigen Tafeln nach Originalaquarellen von Maler **A. Schmitson** und 26 schwarzen Abbildungen.

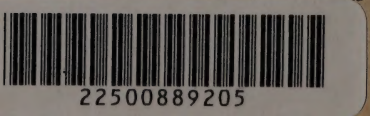
Lehmann's medizin. Handatlanten Bd. VI. Preis gut geb. M. 16.—.

Therapie der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Nach Rezepten der Abteilung des Primararztes **Professor Dr. Mracek** im k. k. Rudolfspitale in Wien.

Zusammengestellt von **Dr. Hugo Kafka.**

Preis broschiert M. 1.—.



LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pm
No. QV 262
1913
E334

Schlussbemerkungen*).

Von P. Ehrlich.

In den nachfolgenden Ausführungen möchte ich einen zusammenfassenden Ueberblick über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie geben und zu einzelnen strittigen Punkten Stellung nehmen. Vielerlei Fragen in der Pathologie der Syphilis und deren therapeutischer Beeinflussung durch Salvarsan haben in dem letzten Jahre dank der intensiven Arbeit vieler Autoren eine Aufhellung oder vollständige Erklärung gefunden.

Wenn ich zunächst wieder mit den Nebenerscheinungen beginne, so darf wohl jetzt als feststehend betrachtet werden, dass die Neurorezidive von der überwiegenden Anzahl der Autoren als echt syphilitische Prozesse angesehen werden, wie dies von unserer Seite von vornherein betont worden ist. Die Arbeiten von Assmann [1], Dreyfus [2], Knick und Zaloziecki [3], Frühwald und Zaloziecki [4] u.a.m. haben dies durch ihre Untersuchungen mittels der Lumbalpunktion in vollständiger Weise bestätigt. Die auch durch diese Methode festgestellte vollkommene Analogie der unter Salvarsan beobachteten Affektionen im Zentralnervensystem mit solchen bei Quecksilberbehandlung oder ohne jede Medikation lassen eine andere Deutung als die der syphilitischen Aetiologie dieser Erkrankungen nicht mehr zu und könnten eigentlich die Diskussion über die Neurotropie des Salvarsans als geschlossen ansehen lassen. Auch die von Ravaut [5], Levi-Bing [6] behauptete Meningotropie des Salvarsans, die sich in einer Verstärkung der Reaktionen der Lumbalflüssigkeit äussern soll, kann durch die Arbeiten von Wechselmann [7], Dreyfus [8], Zaloziecki [9] als widerlegt betrachtet werden. Zu gleichen Resultaten gelangte Bogdanow [10], der bei 6 Patienten mit positiver W. R. im Blute, die Spinalpunktion eine Woche vor der intravenösen Salvarsaninjektion (0,3—0,4) und 24 Stunden nach derselben gemacht hat. Es wurden 6—10 ccm Spinalflüssigkeit gewonnen. Unterschiede in den Reaktionen vor und nach der Injektion konnten nicht gefunden werden. Die von den französischen

*) In weitgehender Weise wurde ich bei der Abfassung nachstehender Schlussbemerkungen von meinem bewährten Mitarbeiter Dr. Benario unterstützt, dem ich dafür meinen ganz besonderen Dank abstatten möchte.

Autoren beobachteten Veränderungen der Lumbalflüssigkeit konnten zwanglos auf eine zu geringe Behandlungsintensität schon bestehender, latent syphilitischer Prozesse im Zentralnervensystem zurückgeführt werden. Haben doch die Beobachtungen von Altmann und Dreyfus [11], Markus [12] u. a. m. die schon von Ravaut konstatierte Tatsache aufs neue bestätigt, dass im frühen Sekundärstadium das Zentralnervensystem in einem überaus grossen Prozentsatz erkrankt sein kann, ohne dass manifeste Symptome in Erscheinung treten.

Die Veranlassung noch einmal auf die Frage der angeblichen Neurotropie des Salvarsans zurückzukommen, liegt zunächst in der Tatsache, dass experimentelle Arbeiten des verflossenen Jahres die Haltlosigkeit dieser Anschauung nachgewiesen haben, dann aber auch in dem Grund, dass noch vereinzelte Autoren — zuletzt in einer ausführlichen Arbeit — Obermiller [13], die nach der Salvarsanbehandlung beobachteten Affektionen von seiten des Zentralnervensystems auf eine Arsenschädigung zurückführen. Nach diesem Autor sei die Annahme berechtigt, „dass das Salvarsan eine gewisse Vorliebe für gewisse Hirnnerven besitzt, wie etwa das Blei für gewisse spinale".

Wie es sich re vera mit der „Vorliebe" des Salvarsans für das Gehirn verhält, beweisen die eingehenden und sorgfältigen Untersuchungen Ullmanns [14] über die Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlichen und tierischen Organismus. Ullmann hat nach den verschiedenen Applikationsarten die Speicherung des Salvarsans im Organismus untersucht und ganz unabhängig von der Art der Einverleibung gefunden, dass im allgemeinen meist keine, ausnahmsweise nur eine merkbare, dem Blutgehalt entsprechende Spur von Arsen nachzuweisen war, obwohl oft bis zu 20 fach höhere Dosen angewendet worden waren, als sie bei den therapeutischen Massnahmen zur Verwendung gelangen. Aus der Zahl seiner Tierversuche führe ich nur einige an, die die Frage der Speicherungsverhältnisse am besten illustrieren:

VI. Versuch. Einem 1250 g schweren Kaninchen wurden am 26. XI. 0,2 g Hyperideal in 70—75 g Kochsalzlösung 0,6 Proz. mit NaHO schwach alkalisch gemacht — langsam injiziert. Das Tier ging unter Krämpfen und Lähmungserscheinungen ungefähr 12 Minuten später ein. Während der Agonie wurde das Tier entblutet. Der Sektionsbefund ergab keine bestimmte Todesursache. Da eine Embolie nicht nachweisbar war, war der Tod wahrscheinlich durch Schock oder Herzlähmung infolge der relativ grossen Menge einer vielleicht kühleren und zu konzentrierten Lösung erfolgt.

Untersucht wurden 5 Organe, und zwar: 1. Magen-Darmtrakt samt Inhalt, 2. Leber, 3. beide Nieren, 4. das Gehirn und 5. ein grösserer Teil des Blutes und etwas Urin.

Es wurden gefunden in:

Leber	86 g	2,8 mg,
Nieren	12 g	0,2 mg,
Gehirn	8,7 g	keine Spur,
Magen, Darm samt Inhalt, zusammen	180 g	9,9 mg,

in einigen Tropfen Urin eine deutliche Spur.

Dauer des Versuchs 12 Minuten.

Diese Zahlen wurden bei 1—3 zur Hälfte als Phosphormagnesium-Ammoniumarseniat, bei den anderen 4—5 direkt als Metallspiegel in dem Marsh-Apparat gewogen.

VII. Versuch: Am 13. III. sowie am 17. und 25. III. wurden einem 1350 g schweren Kaninchen jedesmal in ca. 50 ccm 125 mg käuflichen Salvarsans alkalisch in physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Das Tier, das die ersten Eingriffe recht gut vertragen hatte, starb kurz nach der dritten (letzten) Injektion, das ist am 12. Tage nach der ersten Injektion; wahrscheinlich durch den Schock des Eingriffes vielleicht infolge der Toxizität der stärker konzentrierten Lösung. Entblutung in der Agone.

Gefunden wurden in:

Leber	42 g	4,8 mg,
Nieren	11 g	0,4 mg,
Herz samt etwas Blut im Ventrikel	8 g	0,3 mg,
Gehirn	11 g	eine deutliche Spur,
Knochen	22 g	eine deutliche Spur,
Blut	25 g	12,8 mg,
Magen, Darm s. Inhalt ca.	148 g	14,2 mg,
Milz	2,8 g	0,2 mg,
Hoden	3 g	eine deutliche Spur.

Versuchsdauer 12 Tage.

Ullmann zieht aus seinen eigenen Versuchen das Fazit:

„In der entbluteten Gehirnsubstanz wurden überhaupt niemals nach einmaliger Injektion, in den seltensten Fällen bei mehrmaliger parenchymatöser Injektion mit hohen Dosen, geringe und dann auch immer nur unwägbare As-Mengen nachgewiesen, eine Tatsache, welche wohl an und für sich auf fehlenden oder doch relativ sehr geringen Grad von Neurotropie schliessen lässt. Seither ist auch von den Beobachtern der Nervenschädigung des Salvarsans die Ursache der letzteren auf die Gefässerkrankungen, die heftige Reaktion der restierenden luetischen Singulärprodukte auf das Präparat und auf eine reaktive hämorrhagische Enzephalitis (Rille und E. Finger und sehr viele andere) bezogen worden, nicht aber auf besondere Avidität des Salvarsans zur Nervensubstanz."

„Das Gehirn bzw. die Nervensubstanz als solche enthält jedoch selten und dann nur minimale, quantitativ nicht bestimmbare Mengen, die wesentlich kleiner sind als die nach Applikation anorganischer Arsenverbindungen, meist sogar überhaupt kein Arsen. Diese Tatsache spricht gegen die Neurotropie des Salvarsans. Dies gilt insbesondere für einmalige oder seltene Salvarsanapplikationen und bei intakten Ausscheidungsorganen."

Mit den von Ullmann konstatierten experimentellen Befunden decken sich vollständig die früheren Befunde von Bornstein [15], sowie neue von Morel und Mouriquand [16],

ferner eine Beobachtung von McIntosh und Fildes [17], die bei einem nach Salvarsanbehandlung gestorbenen Kinde das Gehirn zum Unterschiede von den anderen Organen frei von Arsen fanden und die aus diesen Befunden die Schlussfolgerung ziehen, dass nach dem Satz „corpora non agunt nisi fixata“ von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Nervenaffektion und Salvarsanwirkung nicht die Rede sein kann.

Mit den Resultaten dieser chemisch-biologischen Untersuchungen stehen vollständig im Einklang die histologischen Befunde, die Doinikow am Zentralnervensystem von Kaninchen erhoben hat, denen über einen längeren Zeitraum Dosen, ähnlich denen bei der Behandlung des Menschen verwandten, injiziert worden waren. Herr Dr. Doinikow wird seine Untersuchungen demnächst publizieren und ich werde später noch ausführlich darauf zurückkommen. An dieser Stelle möchte ich nur erwähnen, dass selbst solche Tiere, die mit maximalen Gesamtdosen behandelt worden waren, wie solche beim Menschen wohl niemals zur Anwendung gelangen, keine histo-pathologischen Veränderungen im Nervensystem aufwiesen.

Ich lasse auszugsweise ein Protokoll eines derart behandelten Tieres folgen:

Kaninchen **2300** g.
Erhielt: **5** mal **0,025** per kg Salvarsan intravenös
14 „ **0,03—0,035** per kg Salvarsan intravenös
30 „ **0,04** per kg Salvarsan intravenös
15 „ **0,05** „ „ „ „

Im ganzen **64** Injektionen mit einer Gesamtdosis von ca. **6,8 g** Salvarsan innerhalb eines Zeitraumes von **139** Tagen. Endgewicht: **3000** g.

Sprechen also alle diese Ergebnisse gegen die Tatsache, „dass dem Salvarsan als dem auslösenden Moment die Hauptrolle bei der Entstehung der Neurorezidive zukommt“, so wird andererseits ihre syphilitische Provenienz durch die erwähnten verschiedenen Untersuchungsergebnisse (Liquorveränderungen, Mangel des chemischen Nachweises, Mangel von histologischen Veränderungen) vollständig gesichert. Die Beweiskette wird aber vollständig geschlossen durch einen Fall, den Nichols und Hough [18] veröffentlicht haben. Es gelang den Autoren, durch Ueberimpfen der Spinalflüssigkeit eines an einem Neurorezidiv erkrankten Patienten, auf ein Kaninchen, einen typischen Primäraffekt am Hoden zu erzeugen. Ich möchte diesen Fall des hohen Interesses halber, das er bietet, auszugsweise mitteilen:

Mann, 25 Jahre, Elektriker der Kriegsmarine, Primäraffekt September 1911.
2. November W.-R. negativ.

20. November Exanthem am Körper, Muskel- und Gelenkschmerzen.
25. November 0,6 Salvarsan intravenös. Erhebliche Besserung.
16. Dezember zweite Injektion 0,6 intravenös.
24. Dezember zum Dienst entlassen.
Mai 1912 Störungen von seiten des Zentralnervensystems (langsame Antworten, unzusammenhängende Sprache, Gedächtnisschwäche, Muskelparese des rechten Beines, Fazialisparese, Reflexsteigerung, leicht ataktischer Gang).
W.-R. am 6. Juni 1912 stark positiv.
8. Juni Hospitalaufnahme.
13. Juni: W.-R. im Blute stark positiv.
23. Juni: **510** Zellen im Lumbalpunktat, Wassermann negativ (im Liquor), Eiweissvermehrung.
30. Juni: **840** Zellen.
Mit diesem Lumbalpunktat Kaninchenimpfung.
2. Juli: 828 Zellen. Wassermann negativ. 0,9 Neosalvarsan.
9. Juli Wassermann im Blute negativ, erhebliche Besserung des psychischen Verhaltens.
11. Juli Sprachstörung, die im Laufe knapp einer Woche sich zu einer motorischen Aphasie ausbildet, ohne Aenderung im sonstigen psychischen Verhalten des Patienten. Leichte Retinitis auf beiden Seiten.
15. Juli: **151** Zellen, Eiweissvermehrung, W.-R. negativ, 2. Injektion 0,9 Neosalvarsan intramuskulär.
22. Juli: **102** Zellen, W.-R. im Blut und Liquor negativ.
28. Juli: Luetinreaktion positiv.
30. Juli: **51** Zellen, 3. Injektion 0,9 Neosalvarsan intramuskulär, Jod innerlich und Hg-Inunktionen.
13. August: **41** Zellen, Eiweissvermehrung.
7. September: **18** Zellen, leichte Eiweissvermehrung, erhebliche Besserung der Aphasie, Reflexsteigerung, Babinski auf der rechten Seite. Es bestand noch eine merkliche Schwäche des Ganges, Zungendeviation nach der rechten Seite und geringer Tremor.
28. September: 12,5 Zellen. Besserung der Symptome hat angehalten.

Dieser Fall ist in verschiedenster Beziehung instruktiv und bestätigt vollständig die Ansichten, die über die Entstehung der Neurorezidive ausgesprochen worden sind. Es handelt sich hier zweifellos um einen schon von Anfang an schweren Fall von Syphilis, dessen Muskel- und Gelenkschmerzen vielleicht schon durch Affektion des Zentralnervensystems bedingt waren. Der Patient erhielt während des frühen Sekundärstadiums eine vollständig insuffiziente Behandlung durch im ganzen zwei Salvarsaninjektionen. Aber gerade dieses Stadium erfordert ja, wie ich dies immer wieder betont habe, die energischste und intensivste Behandlung, wie sie insbesondere von Gennerich [18a] stets gefordert und durchgeführt wurde. Seitdem die Mehrzahl der Autoren zur Behandlung mit multiplen Salvarsaninjektionen oder zur kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung im frühen Sekundärstadium übergegangen ist, haben eine grosse Reihe von Beobachtern

keine Neurorezidive mehr gesehen, wie z. B.: Audry [19], Ballenger und Elder [20], Barcsay [21], Bettmann [22], Bruhns [23], Bujes [24], Chrelitzer [25], McDonagh [26], Emery [27], Gibbard [28], Kannengiesser [29], Leredde [30], Rissom [31], Saynisch [32], Schmitt [33], Scholtz [34], Spiethoff, [35], Steyrer [36], Vermin [37] u. a. m.

Es bestätigt sich also aufs neue die Erfahrung, dass die Zahl der Neurorezidive im umgekehrten Verhältnis steht zur Intensität der Behandlung, d. h. dass sie um so seltener sind und bis auf 0 zurückgehen, je energischer das für sie am meisten in Betracht kommende sekundäre Frühstadium behandelt wird. Diese Ansicht äussert auch Jadassohn [37*], aus dessen Klinik Dössekker eine Reihe von Neurorezidiven publiziert hat zu einer Zeit, als eben die intensive Behandlung noch nicht inauguriert war. Jaddassohn betont: „Es scheint, als wenn sie (sc. Neurorezidive) seltener auftreten, wenn man häufiger, bezw. länger und energischer mit Salvarsan oder kombiniert mit Hg behandelt". In einer erst kürzlich erfolgten freundlichen Zuschrift bestätigt er diese Erfahrung, und führt das Ausbleiben der Neurorezidive (er hat nur noch einen ganz leichten Fall gesehen) auf die Vermehrung der Salvarsaninfusionen und auf die Einführung der kombinierten Therapie zurück.

Auch Weintraud, aus dessen Material die Statistiken von Geronne und Gutmann stammen, teilt vollständig diese Anschauung. In gleichem Sinne spricht auch die Zusammenstellung von Fehr [38], bezüglich der im Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin zur Beobachtung gelangten Fälle von Neuritis optica, über deren zeitliches Auftreten sich der Autor folgendermassen äussert: „Von den 11 Fällen von Neuritis optica nach Salvarsan stammen 7 aus dem 1. Jahre, 3 aus dem 3. Halbjahr und nur 1 aus dem letzten Halbjahr; in letzterem lag noch dazu die Affektion ¾ Jahre zurück, so dass von den im letzten Halbjahr behandelten Kranken überhaupt kein Fall von Neuritis optica mehr gesehen wurde."

In gleicher Weise berichtet Barcsay (l. c.), der bei 269 Lueskranken (93 Primärsklerosen, 169 Lues II), 7 Fälle von Neurorezidiven beobachtet hat, die einerseits durch erneute Hg-Salvarsanbehandlung behoben wurden und andererseits zu jener Zeit vorkamen, als die kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung noch nicht angewendet worden war. „Seit der Salvarsankur eine Hg-Behandlung vorausgeschickt wird, gelangen diese Nervenschädigungen nicht mehr zur Beobachtung."

Es heisst also den Tatsachen Zwang antun, wenn noch einzelne Autoren, da nun einmal die neurotoxische Wirkung des Salvarsans nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, auf die für Gehirnlues prädisponierende Rolle des Salvarsans

rekurrieren; denn es ist absolut unverständlich, dass gerade die Patienten, bei denen eine energische Salvarsanbehandlung doch an erster Stelle diesen Effekt hätte hervorrufen müssen, von einer Nervenlues befreit bleiben, oder dass ein schon erkranktes Nervensystem durch erneute Zufuhr von Salvarsan klinisch und sero-histologisch gebessert und geheilt würde. Andererseits sprechen auch die unter Quecksilberbehandlung oder ohne jede Medikation aufgetretenen Neurorezidive vollkommen gegen diese Auffassung. Seitdem man den Veränderungen des Zentralnervensystems im frühen Sekundärstadium der Lues erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt hat, hat sich auch die Zahl der unter Quecksilber oder ohne Behandlung beobachteten Neurorezidive erheblich gesteigert. So berichtet Knick [39], dass unter den an der Leipziger Universitäts-Ohrenklinik seit Oktober 1909 beobachteten **29** Fällen von Akustikusstörungen bei Frühluetischen 18 mit Salvarsan, 2 mit Quecksilber vorbehandelt und 9 ganz unbehandelt waren. Wir finden also zwischen den mit Quecksilber behandelten oder unbehandelten Fällen und den mit Salvarsan behandelten ein Verhältnis von 1 : 1,6, also keineswegs eine exorbitant hohe Verhältniszіffer auf dem Konto des Salvarsans. Auch in der bekannten Zusammenstellung von Benario [39*] findet sich die fast gleiche Relation zwischen den mit Quecksilber behandelten resp. gar nicht behandelten und den mit Salvarsan behandelten Fällen; nämlich 1 : 1,7. Diese Zahlen werfen auch ein Licht auf die Häufigkeit der Neurorezidive. Es wurden in einer einzigen Klinik **11** Akustikusstörungen ohne Salvarsanbehandlung beobachtet, während Frey [40] aus der Weltliteratur nur 31 Fälle zusammenstellen konnte. Wenn also eine einzige Klinik in relativ kurzem Zeitraum eine Summe von Fällen beobachten konnte, die über = ⅓ der früher in der Weltliteratur niedergelegten Beobachtungen ausmacht, so kann sich dies nur aus der verschärften und verfeinerten Beachtung erklären, da ja die Medikation und die übrigen Verhältnisse die gleichen geblieben sind.

Im gleichen Sinne bezüglich der Häufigkeit der Akustikusstörungen sprechen die Zusammenstellungen, die Rigaud [41] aus dem Material von Escat, dem Oto-Laryngologen der Hospitäler von Toulouse, gemacht hat, das die Fälle der Privatpraxis und die der Krankenhäuser umfasst. Obwohl nach den Angaben des Autors die Zahlen unvollständig sind, insofern als die Fälle der beobachteten Störungen in der Privatpraxis weit zahlreicher sind als wie die in den Krankengeschichten niedergelegten, so konnte er doch unter 581 Fällen von Syphilis **61** Fälle frühzeitigerer oder späterer syphilitischer Labyrinthitis ausfindig machen. Das sind 10,4 Proz. Nach den eigenen Angaben Escats bleibt aber diese Ziffer erheblich hinter der Wirklichkeit zurück, da er,

wie er selbst zugesteht, mehr als einen Fall früher nicht erkannt resp. verkannt hat. In der gleichen Arbeit von Rigaud findet sich die Angabe, dass Audry in den letzten 20 Monaten 8 Fälle von Labyrinthitis syphilitica, welche fast ausschliesslich frühzeitig waren, beobachtet hat. Nur einer dieser Kranken hatte Salvarsan erhalten; er hatte 5 Jahre vorher eine Otitis durchgemacht. Zum Schluss möchte ich dann aus der erwähnten Arbeit von Fehr l. c. eine Zusammenstellung anführen, die er aus dem mit Salvarsan behandelten Material des Rudolf-Virchow-Krankenhauses gewonnen hat. Er sagt folgendes:

„Bei unseren Untersuchungen vor der Salvarsanbehandlung fanden wir in **2,2** Proz. der Fälle Neuritis optica, bei den **451** mit Salvarsan behandelten und nachuntersuchten Fällen 11 mal, das ist fast derselbe Prozentsatz, nämlich **2,4** Proz. Von anderen Stationen unseres Krankenhauses, auf denen bisher die Salvarsanbehandlung nicht eingeführt ist, sind mir im Laufe der letzten 2 Jahre **14** Fälle von Neuritis optica bei Lues II überwiesen. Sie entstammen einem Material, das ungefähr dem mit Salvarsan behandelten Lueskranken gleichkommt. Da nur Patienten mit Sehstörungen oder Zeichen von Lues cerebri von diesen Abteilungen zur Untersuchung gesandt wurden, wir aber gesehen haben, dass in der Mehrzahl der Fälle die syphilitische Neuritis optica ohne jede Störung verläuft, so ist bei uns das Vorkommen der Neuritis optica als Quecksilberrezidiv sicher nicht seltener zu beobachten als nach Salvarsan."

Ich glaube nun, dass durch diese Beobachtungen, denen sich leicht noch andere anreihen lassen, die Ansicht einzelner Autoren, welche dem Salvarsan eine toxische Eigenschaft und damit eine provokatorische Rolle für die Entstehung der Neurorezidive zuschreiben, definitiv widerlegt ist und dass durch die intensive Behandlung die Neurorezidive und damit auch die Diskussion über dieselben beseitigt sind. Dass eine nicht suffiziente Behandlung mit Salvarsan insofern provokatorisch auf eine Lues cerebri wirken kann, dass sie die Entstehung eines syphilitischen Prozesses im Zentralnervensystem nicht verhindert, ist von uns nie in Abrede gestellt, vielmehr immer betont worden; ebenso aber auch, dass Hg-Medikation dies noch in höherem Masse tut.

Ich wende mich nun zu den **Todesfällen** und möchte in erster Linie auf meine Ausführungen, die ich im 2. Band der gesammelten Abhandlungen niedergelegt habe, rekurrieren. Ich habe damals verschiedene Gruppen zusammengefasst, denen ich heute keine neuen hinzuzufügen habe. Durch eine sorgfältigere Indikationsstellung bei Patienten, die Affektionen des Herzens oder des Zentralnervensystems aufwiesen, und

durch die Verwendung geringerer Dosen, wenn solche in Behandlung genommen worden sind, ist die Zahl von Unfällen in dieser Kategorie glücklicherweise ganz selten geworden. Die Beobachtungen der letzten Monate haben auch ergeben, dass man bei Graviden mit der Dosierung vorsichtig sein muss, da bei ihnen, wie es scheint, die Ausscheidungsverhältnisse geändert sind. Mit aller Entschiedenheit möchte ich aber dagegen protestieren, dass Fälle, wie ein solcher von Klieneberger [42] publiziert worden ist, dem Salvarsan als solchem zur Last gelegt werden. Ich gebe nachfolgend die Krankengeschichte wieder:

M. A., 25 jähr. Kellnerin, Aufnahme 27. März 1912, Tod 25. Mai 1912. Keine Heredität. Abgesehen von Masern, Diphtherie, Gonorrhöe nicht ernstlich krank. Gravidität seit Oktober 1911. Seit 14 Tagen Ulcera der Genitalien, seit 10 Tagen makulo-papulöses Exanthem. Status: Mittelgross, mässig kräftig, mässig ernährt. Chronische Angina, chronische Pharyngitis, Graviditas sext. mens. Makulo-papulöses Exanthem. Breite Kondylome ad anum und ad vaginam, geringe Drüsenschwellungen, Wa.-R. positiv. Verlauf: Schmierkur, Hydrarg. 4,0 g, jeden 7. Tag Ol. Hydrarg. sal. intraglutäal. Am 29. März 0,2 Salvarsan intraglutäal. Am 3. April 1,2 g Salvarsan intravenös. Danach T. = 38,2, Urtikaria von der Injektionsstelle ausgehend und rasch verschwindend, sonst keine Erscheinungen. Die Quecksilberkur wird wiederholt wegen Stomatitis ausgesetzt. Am 22. Mai (2. Tag der 6. Quecksilberkur) 0,6 Salvarsan intravenös. Am 23. Mai leichte Schwellung, besonders der linken Parotis, mässige Teilnahmslosigkeit, Apyrexie. Am 24. Mai T. = 37,4, Zunahme der Parotisschwellung, Benommenheit. tonisch-klonische Krämpfe, Eklampsiebehandlung nach Stroganoff (Morphin, Chloral). Am 25. Mai früh tiefes Koma, T. = 37,5. Stertoröse Atmung, zeitweilig Cheyne-Stokes. Wechselnde tonische Starre beider Körperhälften, normaler Augenhintergrund, schwache Schleimhautreflexe, Babinski. Mässig lebhafte Sehnenreflexe, Lumbalpunktion niedriger Druck, klare Flüssigkeit, 25 Zellen im Kubikmillimeter (Lymphozyten), mässige Eiweissreaktion. Nonne: Opaleszenz, Spur Zucker. Blut: Hb, Sahli 69 Proz., R. 4 428 340, W. 12 850 (Ly. 15⅓ Proz., Po. 84⅔ Proz., Uebg. 13 Proz., ein zweifelhafter Myelozyt: 300 W.). Ansteigende Temperatur. Exitus um Mitternacht. (Eine Entbindung des lebenden Kindes am 25. Mai wurde abgelehnt.) Autopsie: Gehirn etwas weiche Konsistenz, Hirnhäute nicht getrübt, nicht verdickt, etwas injiziert, ausgedehnte frische Erweichungen beiderseits im Zentrum semiovale, zahlreiche kleine Blutungen im Grosshirn; in den grossen Ganglien, im Hirnstamm keine Blutungen. (Mikroskopisch zahlreiche kleine Blutungen vielfach deutlich in der Umgebung von Kapillaren.) An einzelnen Stellen auffallend viel polynukleäre Leukozyten in den kleinen Gefässen. Es dürfte sich um toxische Blutungen handeln (Stumpf). In den Lungen Hypostasen im Beginn. Herz, grosse Gefässe, Halsorgane, parenchymatöse Unterleibsorgane ect. ohne Besonderheiten (auch mikroskopisch). Fast ausgetragenes, frisch totes Kind ohne luetische Signa.

Es ist leicht verständlich, dass bei einer Patientin diese getürmten Dosen unheilvolle Folgen hervorrufen mussten, zumal bei einer Graviden, deren Ausscheidungsvermögen

auch für Quecksilber, wie aus dem Auftreten wiederholter Stomatitis hervorgeht, herabgesetzt war. Diese Beobachtung allein schon hätte zu einer grösseren Zurückhaltung bei der Applikation weiterer Salvarsandosen führen müssen, zumal vorher die exorbitant hohe Dosis von 1,2 g Salvarsan intravenös gegeben war, nach welcher auch eine Urtikaria auftrat, die vielleicht auf eine individuelle oder durch die Gravidität bedingte Ueberempfindlichkeit hinweisen und bei der ferneren Behandlung hätte in Betracht gezogen werden können. Wenn auch aus Versehen die Dosis von 1,2 g (die unter den hunderttausenden von Injektionen vielleicht so oft angewandt wurde, dass man es an den Fingern der Hand abzählen kann, und dann auch nicht bei schwächlichen, graviden Frauen) injiziert war, so war sie doch dem Organismus einverleibt und musste von diesem verarbeitet werden. Dazu gesellte sich noch die Parotisschwellung mit leichter Temperatursteigerung, die vielleicht auf den Verlauf der Injektion nicht ohne Einfluss gewesen sein dürfte, denn wie schon Ruhemann [43], der auf den latenten Mikrobismus hingewiesen hat, Gennerich [44], Wechselmann [45], Dreyfus [46] hervorgehoben haben, dürfen nur solche Patienten injiziert werden, die vollkommen wohl sind und bei denen der latente Mikrobismus ausgeschaltet werden kann.

Die Ursache der Todesfälle unter den Erscheinungen der Hirnschwellung muss ja im allgemeinen als ein komplexer Vorgang angesehen werden, der sich aus verschiedenen Faktoren zusammensetzt. In dieser Beziehung ist der Hinweis von Schridde [47] sehr wertvoll, der bei 2 Fällen, die nach einer Salvarsaninjektion ad exitum gekommen waren, einen typischen Status thymo-lymphaticus erheben konnte. Es handelte sich in dem einen Fall um einen 11 jährigen, an Scharlach erkrankten Knaben, der wenige Stunden nach der am 4. Krankheitstage vorgenommenen Salvarsaninjektion verschied und im 2. Fall um eine 50 jährige Frau, bei der die klinische Diagnose auf Lebersyphilis lautete, die 7 Stunden nach der Injektion starb und bei der die Sektion einen Gallenblasenkrebs mit Lebermetastasen ergab. Die beiden Fälle sind von Rindfleisch [48] ausführlich beschrieben worden; dieser Autor glaubt, dass die Koinzidenz der blutdruckerniedrigenden Wirkung des Thymussekretes mit einer solchen des Salvarsans für den tödlichen Ausgang, der unter dem Bilde des Kollapses erfolgte, verantwortlich gemacht werden muss. Jedenfalls ist es notwendig, auf einen event. Status lymphaticus vor einer Salvarsaninjektion sorgfältig zu achten. Nach den Erfahrungen Schriddes gehören blonde Menschen zu der Kategorie, bei denen man die Anomalie des Status lymphaticus besonders

häufig findet. Klinisch lässt sich nach den Angaben dieses Autors dieser Zustand am besten in einer stets vorhandenen Hyperplasie der Zungenbälge am Zungengrund konstatieren, auch selbst dann, wenn diese Konstitutionsanomalie nur in mässigem Grade ausgebildet ist. Ist dieser Befund erhoben, so muss natürlich die Untersuchung auch auf die anderweitigen Erscheinungen des Status lymphaticus, auf Dilatation und Hypertrophie des linken Herzventrikels, auf die Lymphozytose des Blutes, auf das Vorhandensein von Lymphknoten etc. zu richten sein.

Des weiteren wird es notwendig sein, der Urinsekretion in quantitativer Hinsicht erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken, worauf in letzter Zeit Wechselmann [49] hingewiesen hat, besonders dann, wenn mit der Salvarsankur eine solche mit Quecksilber kombiniert ist. „Sorgfältige Beachtung der Diurese bei Anwendung des Salvarsans, ebenso genaueste chemische und mikroskopische Untersuchung des Urins, ganz besonders bei kombinierter Behandlung“ bildet nach Wechselmann eine der Kautelen, die bei der Salvarsaninjektion zu beachten sind.

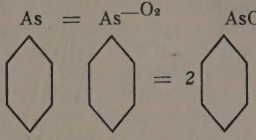
Des weiteren möchte ich noch erwähnen, dass man vorsichtigerweise vor der Salvarsaninjektion auch darauf fahnden muss, ob der betreffende Patient nicht kürzere oder längere Zeit vorher ein Schädeltrauma erlitten hat, und dies besonders bei solchen Leuten tun, die z. B. durch Fall vom Pferd, wie Militärpersonen etc., solchen Verletzungen besonders häufig ausgesetzt sind. Ich verweise in dieser Beziehung auf einen Fall, den Kannengiesser (cf. Seite 70 dieses Buches) beschrieben hat, in welchem gleich nach der intravenösen Injektion von 0,5 Salvarsan über Schwindel und Uebelkeit geklagt wurde, nachmittags sich ein 1½ stündiges Koma einstellte und noch 14 Tage lang starker Kopfschmerz bestand. Nachträglich hatte sich herausgestellt, dass der Patient 4 Tage vorher ein Kopftrauma erlitten hatte, als dessen Folge noch ein Hämatom am Hinterkopf festgestellt werden konnte. Eine ähnliche Beobachtung wurde von Hartmann jüngst auf einer Versammlung südwestdeutscher Dermatologen mitgeteilt. —

Ich wende mich nun zur Besprechung des

Neosalvarsans.

Auf Grund gewisser Beobachtungen, die ich bei Untersuchung der Arsenverbindungen gemacht, bin ich zu der Anschauung gelangt, dass die schweren Erscheinungen, besonders diejenigen von seiten des zentralen Nervensystems zum teil dadurch zustande gekommen sind, dass sich durch Hinzutritt von Luft die ausserordentlich empfindlichen Arseno-

verbindungen in den Typus der Arsenoxyde umwandeln, nach dem Schema



das ausserodentlich viel toxischer sind als die entsprechende Arsenoverbindung.

Um diesem Uebelstande zu begegnen, habe ich nun versucht, Zusätze zu ermitteln, die verhindern, dass die alkalischen Salvarsanlösungen der Oxydation anheimfallen. Es konnten hier nur sehr sauerstoffgierige Körper in Betracht kommen. Unter diesen hat sich das Hydraldit, ein in der Färberei vielverwandtes Reduktionsmittel besonders gut bewährt. Es zeigte sich, dass, wenn einer alkalischen Salvarsanlösung eine entsprechende Menge Hydraldit zugesetzt wird, diese Lösung trotz Zutritt von Luft eine Steigerung der Toxizität nicht erfährt. Als ich nun im weiteren Verfolg dieser Beobachtung die originäre Salvarsanlösung (Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzols) mit Lösung von Hydralidit versetzte, entstand alsbald ein starker Niederschlag, der sich bei Zusatz von dünner Sodalösung leicht und mit neutraler Reaktion auflöste. Es war also dadurch bewiesen, dass der ursprüngliche Niederschlag unverändertes Salvarsan nicht mehr darstellte, da dieses in dünner Sodalösung unlöslich ist und seine alkalischen Lösungen, selbst diejenigen, die dem Monophenolat entsprechen, starke alkalische Reaktion (z. B. gegen Phenolphthalein) besitzen. Je nach den Versuchsbedingungen kann nur eine oder können beide Amidogruppen des Salvarsans diese Substitution erfahren. Das Neosalvarsan stellt die Monoverbindung dar, da sich gezeigt hat, dass schon der Rest einer einzigen stark sauren Gruppe für die neutrale Löslichkeit ausreicht [1]).

Nachdem durch Tierversuche festgestellt war, dass durch die Einführung einer Säuregruppe eine Entgiftung des Präpa-

---

[1]) Diese Versuche wurden Anfang des Jahres 1911 durchgeführt und am 4. Mai von den Höchster Farbwerken der gesetzliche Schutz nachgesucht. Die öffentliche Auslegung dieser Patentanmeldung erfolgte am 14. Dezember 1911. Dr. Mouneyrat publizierte am 10. Februar 1912 einige kurze und belanglose Angaben über den gleichen Gegenstand. Bei dieser Sachlage kann von einer Priorität Mouneyrats, die er zu beanspruchen sich gestattet hat, keine Rede sein, da jedem Fachmann, und speziell Herrn Mouneyrat, der sich schon früher als ein sehr genauer Kenner und Bearbeiter unserer Patente erwiesen hat, diese Tatsache unbedingt bekannt sein musste.

rates eingetreten, fragt es sich, ob damit auch eine Abschwächung des Heilwertes sich eingestellt hätte. Von seiten der Höchster Farbwerke wurden uns zahlreiche Präparate zur Verfügung gestellt, welche einen Essigsäurerest und die Methansulfosäure enthielten, ebenso Präparate, welche nach analogen Vorgängen hergestellt wurden, indessen zeigte es sich, dass die Heilwirkung bei all diesen Präparaten zu gering war. Anders bei den mit Hydraldit hergestellten Präparaten, die bei der Toxizitätsprüfung sowohl, als auch in Bezug auf die Heilwirkung als Ersatz des Salvarsans dienen konnten. Herr Dr. Castelli [50] hat im Georg-Speyer-Haus zahlreiche Heilversuche angestellt, sowohl bei Spirillen- als auch Spirochätenerkrankungen, die die prompte Heilwirkung des Neosalvarsans beweisen. Die nachfolgende Tabelle ergibt einen Ueberblick über die erhaltenen Resultate als Ergebnis zahlreicher Versuche:

(Tabelle siehe nächste Seite.)

Bei der Syphilis der Kaninchen ergab sich sogar die bemerkenswerte Tatsache, dass die heilende Dosis des Neosalvarsans um die Hälfte kleiner war, als die des Salvarsans, d. h. dass die Heilwirkung des ersteren doppelt so stark war, wie die des Salvarsans. Die sterilisierende Dosis des Neosalvarsans bei der Syphilis am Skrotum des Kaninchens bewegt sich zwischen 0,03 und 0,04 g pro Kilogramm Gewicht. Da das Neosalvarsan nur zwei Drittel Salvarsan enthält, so ergibt sich auf Salvarsan berechnet eine Dosis von 0,02 bis 0,027 g pro Kilogramm. Die intravenöse Injektion einer alkalischen Lösung von Salvarsan bringt aber erst in einer Dosis von 0,06 pro Kilogramm die Spirochäten sofort zum Verschwinden.

Nach diesen Versuchen am Tier, welche die geringere Toxizität und die nicht beeinträchtigte, ja sogar vermehrte Heilwirkung des Neosalvarsans bewiesen, konnte das Neosalvarsan ohne Bedenken in die Therapie der menschlichen Syphilis eingeführt werden. Die Vorteile seiner leichteren Löslichkeit und seiner neutralen Reaktion liessen seine Anwendung noch mehr indiziert erscheinen, zumal auch die Zufügung von Alkali bei seiner Lösung ausgeschaltet wurde. Gerade die Ueberalkalisierung der Salvarsanlösungen hat ja in der Praxis zu manchen Uebelständen geführt (Darier und Cottenot). Zu diesen Vorteilen der Löslichkeit gesellte sich als nicht minderer Vorzug des Neosalvarsans einerseits seine geringe Reizung, wenn es auf die Schleimhäute appliziert wurde und andererseits die starke Resorbierbarkeit derselben, wie durch Tierversuche von Herrn Dr. Castelli festgestellt wurde. Castelli konnte bei der experimentellen Erprobung am Kaninchenauge feststellen, dass eine 2,5 proz. Lösung von

Heilversuche mit Neosalvarsan (intravenös) bei russischer Rekurrens.

Maus Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Gewicht g	16	14	15	15	11	12	15	10	13	12	10	10	16	12	10	14	15	10
	Infektion je 0,2 ccm intraperit. von einer Blutverdünnung (Spirillenzahl 1—1/2).																	
am 1. Tage nach der Infektion Spirillenzahl .	+ (1:8)	+w (1:10)	+w (1:10)	+w (1:10)	+w (1:15)	+w (1:20)	+ (1:8)	+w (1:15)	+ (1:8)	+w (1:15)	+w (1:15)	+w (1:15)	+w (1:15)	+w (1:11)	+w (1:20)	+ (1:9)	+w (1:15)	+ (1:5)
erhält intravenös Neosalvarsan			1/900	1/750	1/750	1/600	1/600	1/500	1/500	1/500	1/400	1/400	1/400	1/400	1/300	1/300	1/300	1/200
= Dioxydiamidoarsenobenzol			1:1450	1:1125	1:1125	1:900	1:900	1:750	1:750	1:750	1:600	1:600	1:600	1:600	1:450	1:450	1:450	1:300
am 2. Tage nach d. Infektion	+ (2)	+ (5)	+sw (1:25)	+w (1:15)	+sw (1:90)	+w (1:10)	+ (1:3)	+w (1:15)	+ (1:4)	+w (1:20)	+sw (1:80)	+sw (1:70)	—	—	—	—	—	—
„ 3. „ „ „ „	+ (4)	++	+ (1:3)	+ (1:2)	+ (1:4)	+ (1:3)	+ (1)	—	+ (1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ 4. „ „ „ „	—	+++	+ (6)	—	—	—	+ (8)	—	+ (1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ 5. „ „ „ „	—	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I. Rezidiv am Tage . . .	7		—	7	7	7	7	6	7	6	6	6	8	6	—	—	—	—
Bemerkungen		am 6. Tag tot													Dauernd frei			
Reinfektion nach 2 Monaten															positiv	positiv	positiv	positiv

In dieser Tabelle bedeutet das Zeichen — das Fehlen von Spirillen im Blutkreislaufe der Maus; die Zeichen + sw, + w, +, ++ und +++ geben die Menge der in jedem Gesichtsfelde vorhandenen Parasiten an, d. h.:

+ sw = im ganzen Präparat sehr wenige Spirillen.
+ w = 1 Spirillum in 10—50 Gesichtsfeldern.
\+ = 1 Spirillum in 10 Gesichtsfeldern bis 10 Spirillen in einem Gesichtsfeld.
++ = 10—50 Spirillen in einem Gesichtsfeld.
+++ = über 50 Spirillen in einem Gesichtsfeld.

Die genaue Zahl der Parasiten wird durch die eingeklammerten Nummern angegeben. Bei den Brüchen in den Klammern bezeichnet der Divisor die Anzahl der Gesichtsfelder, der Dividend die in diesen gefundene Parasitenzahl.

In der Tabelle ist der Konzentrationsgrad der jeder Maus injizierten Lösung in konstantem Verhältnis von 1 ccm zu je 20 g Gewicht des Tieres angegeben.

Neosalvarsan von der Augenbindehaut fast reizlos, d. h. nur unter Auftreten eines leichten Grades von rasch vorübergehender Hyperämie vertragen wurde. Von grossem Interesse, weil die Resorbierbarkeit des Präparates beweisend, sind die Versuche an Kaninchen mit generalisierter Syphilis, die auch die Erscheinungen von Keratitis parenchymatosa darboten. Die Einträuflung von Neosalvarsanlösung in die Bindehaut des einen Auges zeitigte nicht nur eine Heilwirkung des behandelten Auges, sondern auch eine solche des nicht instillierten Auges. Ich lasse ein Versuchsprotokoll aus der Arbeit von Castelli folgen:

Kaninchen No. 1. 17. Mai 1911: Erste intravenöse Injektion einer Aufschwemmung von Spirochaeta pallida in Kochsalzlösung. 27. Mai 1911: zweite Injektion. Keine Erscheinung bis zum 5. März 1912 (jedes Kaninchen wird wöchentlich regelmässig beobachtet und immer von den anderen getrennt gehalten). 5. März 1912: intensive Hyperämie der Konjunktiva auf beiden Seiten; die Augapfelbindehaut ist von einem engen Gefässnetz überzogen, das sich über die Hornhaut bis zum Mittelpunkt ausdehnt; die Hornhaut ist ganz und gar stark getrübt, hat eine gleichmässige Färbung angenommen, weissbläulich-opalartig. An den folgenden Tagen nehmen diese Veränderungen an Intensität zu; am 28. März ist die Hornhaut beiderseitig undurchsichtig. An diesem Tage beginnt die Darreichung von Neosalvarsan in den Konjunktivalsack des linken Auges; man lässt sie zweimal täglich einträufeln mit einer Lösung von 2,5 Proz.; schon nach wenigen Tagen bemerkt man eine wesentliche Besserung in dem Zustand des behandelten Auges. Am 14. April ist die Hornhaut links nur noch leicht getrübt; man bemerkt ein Gefäss weder auf der Hornhaut noch auf der Bindehaut. Das Auge rechts zeigt eine sehr merkliche Besserung; die Hornhaut auf dieser Seite ist jedoch noch etwas trübe und hyperämisch. Man unterbricht die Darreichung von Neosalvarsan. Am 20. April ist die Hornhaut links vollständig klar; diejenige rechts ist noch etwas trüb und hyperämisch. Am 29. April ist die Hornhaut links wieder etwas trübe, jene rechts ist noch mehr getrübt und hyperämisch als die andere. Man beginnt wieder mit den Neosalvarsaneinträufelungen zweimal täglich, in einer Lösung von 2,5 Proz., aber nur in das linke Auge; schnelle Besserung sowohl links als rechts gleichzeitig; am 10. Mai ist die Hornhaut auf beiden Seiten durchsichtig; es bleibt ein leichter Grad von Infiltration auf der Conjunctiva bulbaris rechts bestehen. Man setzte die Einträufelungen mit Neosalvarsan fort. Den Verlauf dieses Falles können wir in der folgenden Tabelle zusammenfassen, wo die Zeichen + und — bezw. die Grade der Hornhauttrübung angeben.

Rechtes Auge.		Linkes Auge.
5. März 1912	++	++
28. März 1912	+++	+++
kein Medikament		Einträufeln von Neosalvarsan
14. April 1912	++	+W
kein Medikament		man unterbricht die Kur
20. April 1912	++	—
29. April 1912	+++	—
kein Medikament		man beginnt wieder d. Eintr.
2. Mai 1912	++	+W
10. Mai 1912	+W	—
20. Mai 1912		—

Das Kaninchen No. 1 zeigte also eine sichtliche Besserung der Hornhaut durch Kontakt mit dem Medikament; diese Besserung schreitet auch fort einige Tage nach Aussetzen der Kur; aber die Heilung war nur lokal, so dass nach einer Woche die Symptome einer Hornhautaffektion wieder auftraten, um sich dann infolge neuer Einträufelungen von Salvarsan schnell zu bessern und zu verschwinden.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten der rechten Keratitis: sie nahm denselben Verlauf wie die linke; sie schien offenbar auf die Wirkung des Medikamentes hin zu reagieren, obwohl sie niemals in direktem Kontakt mit dem Neosalvarsan gekommen war; sie zeigte tatsächlich während der Einträufelungen links eine merkliche Besserung; sie zeigte eine Verschlimmerung der Symptome bei einer Unterbrechung der Kur und besserte sich sofort bei Wiederaufnahme der Einträufelungen links; die Besserung war jedoch hier immer langsamer als auf dem anderen Auge Eine derartige Beobachtung führte mich auf den Gedanken der Möglichkeit, dass das auf diesem Wege dargereichte Neosalvarsan absorbiert werde.

Es wirkt also das Neosalvarsan nicht nur auf das Gewebe, mit dem es in Berührung kommt, sondern es übt auch eine Fernwirkung durch die Resorption aus, die sich in einer Beeinflussung generalisierter Prozesse bekundet.

Einige ergänzende Versuche ergaben die bisher in der Pathologie nicht beobachtete Tatsache, dass die subkutane Einverleibung eines Präparates stärker toxisch wirkt, als die intravenöse. Diese Erscheinung war primär schwer zu deuten, erklärte sich dann aber ohne weiteres aus der Beobachtung der raschen Oxydationsfähigkeit des Neosalvarsans. Wie die nachfolgende Kurve zeigt, erhöht sich die Toxizität des Neosalvarsans sehr rasch und erheblich, wenn seine Lösungen der Oxydation, z. B. der Einwirkung der Luft ausgesetzt sind, wie aus der nachfolgenden Kurve ersichtlich ist.

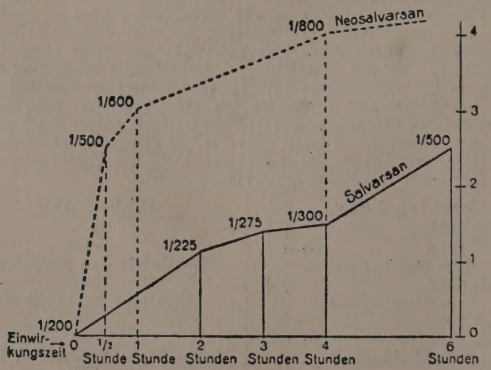


Abb. 1.

Die erhöhte Toxizität des Neosalvarsans bei subkutaner Applikation erklärt sich nun daraus, dass die einverleibten Neosalvarsanlösungen in dem subkutanen Bindegewebe der Maus z. B. einer starken Oxydation unterworfen sind und dass sie sich in das p-oxy-phenyl-Arsenoxyd verwandeln, dessen Giftigkeit eine ungleich grössere ist, als wie die der nicht oxydierten Arsenoverbindungen. Indessen wird es gelingen, durch Verhinderung der lokalen Oxydation zu bewirken, dass die Dosis tolerata bei subkutaner Einverleibung gesteigert werden kann, ohne die Toxizität zu erhöhen.

Weiterhin verdient es als interessante Beobachtung hervorgehoben zu werden, dass die Dosis tolerata resp. Dosis letalis bei Kaninchen bei intravenöser Injektion in weiten Grenzen schwankt und sich zwischen 0,08 und 0,3 pro Kilogramm bewegt. Wie Versuche von Castelli ergeben haben, dürfen eben bei der Verwendung von Neosalvarsan zwei Faktoren nicht übersehen werden: 1. der Gebrauch frisch destillierten Wassers, 2. eine Technik, die eine Autooxydation zu verhindern imstande ist. So lange Castelli bei Neosalvarsan dieselbe Technik wie bei allen anderen Präparaten anwandte (zweimalige Umgiessung der Lösung. Messung der Quantität mittels einer Pipette, Aufsaugung und Injektion mit einer gewöhnlichen Rekordspritze) betrug die Dosis tolerata nur 0,08 g pro Kilogramm. Eine höhere Dosis führte fast ohne Ausnahme zu einer ständigen Gewichtsabnahme der Tiere, zu verminderter Fresslust, zu Durchfällen und in kurzen Zeiträumen zum Tode. Seitdem aber besondere Aufmerksamkeit darauf verwendet wurde, dass die Lösung nicht mit der Luft in Berührung kam — schon die Luft, mit welcher das Neosalvarsan während der Aufsaugung der Lösung in die Spritze in Berührung kommt, genügt, um die Toxizität bedeutend zu steigern — konnte die Dosis tolerata auf 0,3 pro Kilogramm gesteigert werden.

Und so erklärte sich auch, dass von verschiedenen Autoren für Neosalvarsan Dosen als toxisch angegeben worden sind (Marschalko und Veszprémi [51], Milian [52], die in der Mitte zwischen den von Castelli (0,8—0,3) gefundenen liegen. Wir sehen also hier beim Neosalvarsan eine Relativität des Giftbegriffes auftreten, wie sie wohl bisher in der Medizin noch nicht beobachtet worden ist, insofern als von verschiedener Seite offenbar unter dem Einfluss kleiner und unbedeutender Abweichungen ganz erhebliche Differenzen beobachtet worden sind. Dies gibt mir Veranlassung, hier auf einen Punkt zurückzukommen, der mir von ausserordentlicher Bedeutung zu sein scheint. Wenn man bei der Herstellung von Neosalvarsanlösungen nur vollkommen steriles, von Bakterienleibern freies destilliertes Wasser verwendet, durch Vermeidung des Luftzutrittes die Oxydation hintanhält, wenn man

kranke Tiere ausschaltet, so gelingt es unter diesen Kautelen, Tieren lange Zeit täglich Neosalvarsan (gleicherweise auch Salvarsan) zuzuführen. Versuche in dieser Richtung wurden von mir unter bester Unterstützung von F. Leupold in grosser Anzahl durchgeführt. Aus der Reihe der in dieser Weise behandelten Tiere lasse ich nur zwei Beispiele folgen:

Wiederholte Neosalvarsan-Injektionen bei Mäusen:

1 cc per 20 g. Verdünnungen auf Salvarsan berechnet. $^1/_{200}$ = $^1/_{132}$ Neo.

Tage				Tage			
1.	13 g	$^1/_{200}$	intravenös	1.	g	$^1/_{250}$	intravenös
2.		$^1/_{200}$	„	2.	g	$^1/_{250}$	„
3.		$^1/_{200}$	„	3.	g	$^1/_{250}$	„
4.	14 g	$^1/_{200}$	„	4.	g	$^1/_{250}$	„
5.	13 g	$^1/_{200}$	„	5.	g	$^1/_{250}$	„
6.	14 g	$^1/_{200}$	„	6.	g	$^1/_{250}$	„
7.	15 g	$^1/_{200}$	„	7.	g	$^1/_{250}$	„
8.	14 g	$^1/_{200}$	„	8.	g	$^1/_{250}$	„
9.	13 g	$^1/_{200}$	„	9.	g	$^1/_{250}$	„
10.	14 g	$^1/_{200}$	„	10.	g	$^1/_{250}$	„
11.	15 g	$^1/_{200}$	„	11.	g	$^1/_{250}$	„
12.	15 g	$^1/_{200}$	„	12.	g	$^1/_{250}$	„
13.	14 g	$^1/_{200}$	„	13.	g	$^1/_{250}$	„
14.	14 g	$^1/_{200}$	„	14.	g	$^1/_{250}$	„
15.	15 g	$^1/_{200}$	„	15.	g	$^1/_{250}$	„
16.	15 g	$^1/_{200}$	„	16	g	$^1/_{200}$	„
17.	15 g	$^1/_{200}$	„	17.	g	$^1/_{200}$	„
18.	14 g	$^1/_{200}$	„	18.	g	$^1/_{200}$	„
19.	14 g	$^1/_{200}$	„	19.	g	$^1/_{200}$	„
20.	14 g	$^1/_{200}$	„ 20 Injektionen	20.	g	$^1/_{200}$	„
				21.	g	$^1/_{200}$	„ 21 Injektionen

Die Mäuse haben also im Laufe von 20 Tagen die kolossale Dose von 5,0 resp. 5,5 g Salvarsan pro Kilo erhalten. Es entspricht dieses für das Neosalvarsan des Handels einer Dosis von 7,5 g.

Multiple Neosalvarsan-Injektionen beim **Kaninchen** intravenös (jeden II. Tag). Verdünnungen auf Salvarsan berechnet.

Tage	Gewicht					
1.	2400	„	12 u. $^1/_{200}$	=	**0,025**	**per kg**
3.	2320	„	11.6	„ =	0,025	„ „
5.	2270	„	11.35	„ =	0,025	„ „
7.	2350	„	11.75	„ =	0,025	„ „
9.	2500	„	15	„ =	**0,03**	„ „
11.	2600	„	18.2	„ =	**0,035**	„ „
13.	2550	„	15.3	„ =	**0,03**	„ „
15.	2570	„	14.5	„ =	0,03	„ „
17.	2650	„	18.5	„ =	**0,035**	„ „
19.	2620	„	18.3	„ =	0,035	„ „
21.	2700	„	18.9	„ =	**0,035**	„ „
23.	2680	„	18.76	„ =	0,035	„ „
25.	2650	„	18.5	„ =	0,035	„ „
27.	2750	„	22	„ =	**0,04**	„ „
29.	2750	„	22	„ =	0,04	„ „
31.	2650	„	18.5	„ =	**0,035**	„ „
33.	2700	„	21.6	„ =	**0,04**	„ „

Tage	Gewicht	intravenös					
35.	2700	"	21.6	1/200	= 0,04	per	kg
37.	2650	"	18.5	"	= **0,035**	"	"
39.	2680	"	21.4	"	= **0,04**	"	"
41.	2650	"	21 2	"	= 0,04	"	"
43.	2650	"	21.2	"	= 0,04	"	"
45.	2700	"	21.6	"	= **0,04**	"	"
47.	2700	"	21.6	"	= 0,04	"	"
49.	2700	"	21.6	"	= 0,04	"	"
51.	2700	"	21.6	"	= 0,04	"	"
53.	2700	"	21.6	"	= 0,04	"	"
55.	2700	"	21.6	"	= 0,04	"	"
57.	2750	"	22 u.	"	= **0,04**	"	"
59.	2800	"	22.4	"	= 0,04	"	"
61.	2800	"	22.4	"	= 0,04	"	"
63.	2850	"	22.8	"	= **0,04**	"	"
65.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
67.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
69.	3000	"	24	"	= **0,04**	"	"
71.	2900	"	23 2	"	= **0,04**	"	"
73.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
75.	2850	"	22.2	"	= 0,04	"	"
77.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
79.	2900	"	23 2	"	= 0,04	"	"
81.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
83.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
85.	2900	"	23.2	"	= 0,04	"	"
87.	2920	"	23.3	"	= 0,04	"	"
89.	2920	"	23.3	"	= 0,04	"	"
91.	2940	"	23.5	"	= **0,04**	"	"
93.	2940	"	23.5	"	= 0,04	"	"
95.	2980	"	29.8	"	= **0,05**	"	"
97.	2980	"	29.8	"	= 0,05	"	"
99.	2940	"	29.4	"	= 0,05	"	"
101.	3060	"	30.6	"	= 0,05	"	"
103.	3060	"	30.6	"	= 0,05	"	"
105.	3100	"	31	"	= 0,05	"	"
107.	3100	"	31	"	= 0,05	"	"
109.	3100	"	31	"	= 0,05	"	"
111.	3100	"	31	"	= 0,05	"	"
113.	3150	"	31.5	"	= 0,05	"	"
115.	3150	"	31 5	"	= 0,05	"	"
117.	3150	"	31.5	"	= 0,05	"	"
119.	3200	"	32	"	= 0,05	"	"
121.	3200	"	32	"	= 0,05	"	"
123.	3160	"	31.6	"	= 0,05	"	"
125.	3100						
127.							
129.		ausgesetzt wegen Schnupfen					
131.							
133.	3150	intravenös	25,2	1/200	= 0,04	per	kg
135.	3150	"	25,2	"	= 0,04	"	"
137.	3150	"	25,2	"	= 0,04	"	"
139.	3150	"	25,2	"	= 0,04	"	"

Gesamtmenge: **66 Injektionen.**
7,5 Salv. = 11,25 Neosalvarsan.

Wir sehen an diesen Beispielen, dass es möglich ist, Mäusen und Kaninchen im Verlauf von 3—4 Monaten ganz kolossale Mengen von Neosalvarsan (auch Salvarsan) zuzuführen. So betrug bei einem derartig behandelten Tier die Gesamtdose, die zur Anwendung gelangte, **2,66** g pro Kilogramm Tier, welche Dosis durch 66 Injektionen einverleibt wurde. Auf einen Menschen von 60 kg berechnet würde dies einer Gesamtmenge von **159,6** g entsprechen. Die Einzeldosis, die bei den Kaninchen injiziert worden war, betrug zuletzt 0,05 g pro Kilogramm. Auf einen Menschen von dem angegebenen Gewicht bezogen, würde sich die Einzeldosis auf **3,0** g stellen.

Es lag nun nahe und war wichtig, die einzelnen Organe derartig behandelter Tiere einer genauen Prüfung und mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen. Die Tiere wurden deshalb nach einem bestimmten Zeitraum getötet. Herr Dr. Doinikow unterzog sich, wie schon erwähnt, in dem unter der Leitung von Prof. Edinger stehenden neurologischen Institut der Aufgabe, das Zentralnervensystem dieser Tiere zu untersuchen. Aus seinen Untersuchungen, die er mir freundlichst zur Verfügung gestellt hat, geht folgendes hervor:

„Zu der Untersuchung wurden sowohl am Zentralorgane wie an zahlreichen peripheren Nerven alle heutigen guten Methoden verwandt: Für den Faserzerfall die Alzheimerschen, schon feinste Zerstörungen nachweisenden Methoden und die Marchifärbung, die gröbere und feinere Zerfallprodukte schwärzt. Mit Fettfärbungen anderer Art wurde weiter nach etwaigen Zerfallprodukten gesucht, mit Alzheimerschen Methoden die Glia und mit den Nisslschen die Ganglienzellen untersucht.

Dabei wurden niemals Veränderungen im Nervensysteme gefunden.

Solche waren da bei einigen mit sehr hohen (toxischen) Dosen vergifteten Tieren und dann bei denjenigen Tieren aus der Versuchsreihe, die Infektionen erlitten hatten[1]) (Streptotrichosis cuniculi, Meningitis cerebrospinalis durch einen Diplococcus, eiternde Bisswunde). Die Methodik, welche angewendet war, hätte also vollkommen ausgereicht, etwa vorhandene Schädigungen aufzudecken."

Blutungen in der Gehirnsubstanz, wie sie bei der beim Menschen beobachteten Encephalitis haemorrhagica und auch von Marschalko und Veszprémi bei seinen Kaninchenversuchen gefunden worden sind, wurden bei den Tieren unserer Versuchsreihe niemals konstatiert.

Ein Zufall fügte es, dass Herr Dr. Greff, Assistent des pathologischen Instituts in Freiburg i. B. (Direktor Prof. Aschoff), sich ebenfalls mit dem Studium der Organveränderungen bei mit Salvarsan und Neosalvarsan behandelten Tieren beschäftigte. Ich habe ihm deshalb die übrigen Organe

[1]) Es handelte sich um Stallinfektionen.

unserer Tiere zur Untersuchung übergeben und folgenden Bericht erhalten:

„Was die chronisch, durch wiederholte, bis zu 65 Injektionen von Salvarsan bezw. Neosalvarsan vergifteten Tiere anbetrifft, so fehlen hier an den Organen pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderungen so gut wie ganz.

Die Nieren zeigen bisweilen mässige Hyperämie der Glomeruli und der Kapillaren bezw. auch der Marksubstanz, jedoch konnten in keinem Falle durch die Dauerinjektionen bedingte Schädigungen des Nierenparenchyms nachgewiesen werden. In einem Falle (66 Injektionen Neosalvarsan — Gesamtmenge 11,25 Neosalvarsan) fanden sich Eiweisszylinder in den Sammelröhren, Dilatation der Hauptstücke, Aufquellung und Auflösung des Bürstensaums, Veränderungen, die nach Ansicht von Herrn Prof. Aschoff wahrscheinlich auf eine akute polyurische Reizung zurückzuführen sind. Auch hier sonst keine schweren Veränderungen.

Die Leber zeigt in fast allen Fällen einen auffallenden Mangel bezw. völliges Fehlen von Fett. Nur in den Fällen Kaninchen 18 und 19 findet sich eine hochgradige Fettinfiltration (nach den Obduktionsprotokollen lag in diesen beiden Fällen Infektion vor). Im Falle Kaninchen 19 Vakuolisierung der Zellen, anscheinend Glykogeninfiltration. In einzelnen Fällen findet sich eine geringgradige Zellinfiltration um die Gallengänge. In keinem Falle lassen sich Zeichen einer toxischen Schädigung der Leber nachweisen.

Herz, Lungen und Milz bieten, soweit eine Untersuchung möglich war, keine nennenswerten Befunde.

Nur bei einem Kaninchen von 1600 g, das 19,2 ccm einer Lösung 1:200 = 0,12 pro Kilogramm erhalten hatte, also durch eine einmalige Salvarsandosis letal vergiftet war, zeigte die Niere schon bei schwacher Vergrösserung eine merkbare Veränderung in Gestalt hyaliner, die Schleifenschenkel der Marksubstanz verstopfenden Zylinder. Nach Ansicht von Herrn Prof. Aschoff ist die Verstopfung ungefähr ebenso schwer, wie sie sich nach künstlicher Urannitratvergiftung vorzufinden pflegt. Bei stärkerer Vergrösserung zeigen sich in der Rinde ausgedehnte, über die ganze Niere verbreitete Schädigungen der Hauptstücke in Gestalt von einfachen Schwellungen der Zellen, Vakuolisierungen, Einlagerung körniger Massen, die sich mit Hämatoxylin schmutzig bläulich färben, in den Bürstensaum, völlige Nekrosen ganzer Kanälchenabschnitte mit mehr oder weniger weitreichender Verkalkung der abgestorbenen Massen. Die schweren Veränderungen erstrecken sich bis auf den Uebergangsabschnitt der Hauptstücke. Schleifen, Schaltstücke und Sammelröhren sind so gut wie frei von degenerativen Veränderungen. In den Kapseln der Glomeruli Eiweissniederschläge.

Es handelt sich demnach um eine schwere tubuläre Nephritis, die auf die Hauptstücke beschränkt ist.

Die Leber fettfrei, mässige Hyperämie, keine Nekrosen."

Wie aus den Befunden der beiden Herren übereinstimmend hervorgeht, waren die Organe der mit normalen Dosen über eine lange Zeit behandelten Tiere vollkommen frei von Veränderungen. Man wird zu der berechtigten Vermutung gedrängt, dass wohl die Injektionen noch über Monate hätten fortgeführt werden können. Dass dies nicht geschehen, erklärt sich aus dem Grunde, dass die Tiere nach einem immerhin langen Zeitraum aus dem Versuch genommen

wurden, um sie nicht einer interkurrenten Laboratoriumsinfektion auszusetzen, die geeignet gewesen wäre, die Versuchsergebnisse zu trüben.

Injiziert man allerdings Tieren maximale letale Dosen, so werden Veränderungen an den Nieren gefunden (cf. Greff), auch gelegentlich solche des Zentralnervensystems (Doinikow), welch letztere aber in gar keiner Weise dem von Marschalko und Veszprémi gefundenen Typus gleichen. Nach meiner Ansicht sprechen aber die von uns ausgeführten Versuche viel beweisender zugunsten der relativen Unschädlichkeit des Salvarsans und Neosalvarsans, als die von den erwähnten Autoren angewandte Methode, Tieren maximale Dosen, d. h. 0,12—0,13 pro Kilogramm einzuverleiben. Diese Menge würde auf den Menschen berechnet 6,0—7,8 g als Einzeldosis bedeuten. Es ist ganz selbstverständlich, dass man bei der Mehrzahl der Arzneimittel durch mikroskopische Untersuchung Organveränderungen auffinden würde, wenn man maximalste Dosen zur Anwendung bringen würde. Es ist aber ebenso selbstverständlich, dass event. Organveränderungen, die sich schliesslich nach der häufigen Anwendung 10—20 fach kleinerer Dosen finden, nicht in Parallele gesetzt werden können und gleichbedeutend sind mit den Organveränderungen, die aus der Verwendung maximalster Dosen resultieren. So fand, wie erwähnt, Herr Dr. Greff nur die Niere des mit 0,12 pro Kilogramm behandelten Tieres schwer verändert, Befunde, die er auch bei seinen eigenen Versuchen bei akut vergifteten Tieren beobachtet hat.

Eine Encephalitis haemorrhagica konnte weder Doinikow noch Greff in 6 Fällen der eigenen Versuchsreihe erheben. Es müssen also bei den Versuchen von Marschalko und Veszprémi besondere Verhältnisse und Zufälligkeiten obgewaltet haben; jedenfalls darf aus ihnen eine Allgemeingültigkeit nicht abgeleitet werden.

Neosalvarsan ist, wie ich schon erwähnt und durch die Tierversuche bestätigt, ein sehr labiler Körper, der bei seiner Verwendung besondere Sorgfalt erheischt. Neben der Vermeidung durch Bakterien verunreinigten Wassers, des organischen Wasserfehlers, der eine Gifterhöhung bedingt, ist aber auch noch einer anderen Fehlerquelle erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden. Es ist das Verdienst Emery's [53] und ich schliesse mich seinen Anschauungen vollständig an, auf den sogen. anorganischen Wasserfehler hingewiesen zu haben, d. h. auf die Tatsache, dass der Uebergang von Metallen aus dem Destillierapparat, wie z. B. Blei, Kupfer, Silikate eine Toxizitätserhöhung und damit Exantheme, Fieber, Hirnschwellung auslösen kann.

Emery berichtete (cf. Seite 488 dieses Buches), dass nach einer Serie von 200 Injektionen, die ohne jede Nebenerscheinungen reaktionslos verlaufen waren, plötzlich während einer Woche fast alle injizierten Patienten die verschiedensten Krankheitssymptome aufwiesen, wie Kopfschmerzen, Fieber, Erytheme, oftmals lokalisiert im Gesicht, Stechen und Tränen in den Augen, gastro-intestinale Erscheinungen mit Erbrechen und Diarrhöe, wobei immer über eine schwere Müdigkeit geklagt wurde, welche bei einem der Patienten sogar 8 Tage dauerte. Bei der Nachforschung stellte sich als Ursache dieser Erscheinungen heraus, dass das zu den Lösungen verwandte Wasser einen Bleigehalt aufwies, der darauf zurückzuführen war, dass der Kühler aus stark bleihaltigem Glas bestanden hatte. Späterhin zeigte es sich, dass nicht nur Metalle dem Wasser diese dekomponierenden Eigenschaften verleihen, sondern dass auch gewöhnliche Gläser an das Wasser Alkali und Silikate abgeben, die dann ihrerseits wieder das auslösende Moment für die Nebenerscheinungen bilden *). Die „en série" nach einer langen Reihe reaktionslos verlaufener Injektionen auftretenden Nebenerscheinungen, die Emery [53] des weiteren noch beobachten konnte, ohne jeden Zwischenfall verlaufenen (so z. B. nach 1100 Injektionen bei 2 zu gleicher Zeit injizierten Patienten beobachtete leichte Erytheme), veranlassten Emery, den Kühler des Destillationsapparates häufig zu wechseln und er erneuerte seinen Apparat jedesmal dann, wenn er ungefähr 20 Liter destilliertes Wasser geliefert hatte, was einer Gebrauchszeit von ungefähr 20 Stunden entspricht. Die Erfahrungen Emery's wurden gestützt durch die Beobachtungen von Lacapère [54], der nach 350—400 Injektionen mit einem selbst destillierten Wasser aus Glasapparaten, die er sehr häufig erneuert hat, keine fieberhaften Reaktionen zu registrieren hatte. Dagegen beobachtete er in gleicher Weise wie Emery bei einem Wasser, das einem Apparat entstammte, der schon sehr lange in Gebrauch war, unter 15 Injektionen 9 mal fieberhafte Nebenerscheinungen, obwohl das Wasser unter Stickstoff aufbewahrt war.

Auch Dreyfus [55] berichtet über eine ähnliche Beobachtung.

„So injizierten wir einem Tabiker mit frisch destilliertem Wasser, das einem angeblich völlig aus Jenaer Glas bestehenden Apparat entstammte, der seit 2½ Monaten in dauerndem Gebrauch war, Salvarsan in Dosen von 0,2 resp. 0,3 im Abstand von 3 bis

*) Worauf diese störende Wirkung zu beziehen ist, ob etwa darauf, dass die Zellen gegenüber der Arsenwirkung sensibilisiert werden, oder ob katalytische Einflüsse das Abplatzen des Arsenmoleküls vom aromatischen Ring und die Entstehung arseniger Säure begünstigen, lässt sich heute noch nicht entscheiden.

4 Tagen. Die Allgemein- und Fieberreaktionen wurden immer stürmischer, zuletzt stieg die Temperatur des Kranken unter Schüttelfrost auf 39,2 nach 0,2 Salvarsan. Wir glaubten einen Patienten mit Salvarsanüberempfindlichkeit vor uns zu haben, umsomehr, als andere Tabiker die doppelte mit demselben Präparat und Wasser zubereitete Dosis reaktionslos vertrugen. Und doch war dem nicht so! Als wir das Wasser resp. den Destillationsapparat wechselten, hatte der Kranke fernerhin bei dem gleichen Modus der Injektionen keinerlei Reaktionen mehr."

Mir selbst wurden vor einiger Zeit 2 schwerste Folgeerscheinungen nach Neosalvarsaninjektionen mitgeteilt. Bei der Untersuchung des zur Lösung verwendeten Wassers, das ich mir hatte schicken lassen, fand sich, dass dasselbe 0,5—0,066 feste Rückstände enthielt, während die maximal zulässige Menge 0,01 g pro Liter betragen darf. In jüngster Zeit hat auch Matzenauer [56] auf den „Glasfehler" aufmerksam gemacht, der darin besteht, dass die Gläser Alkali abgeben können.

Aus all diesen Beobachtungen geht nun zur Evidenz hervor, dass bei der Herstellung des zur Injektion benützten Wassers mit der grössten Peinlichkeit und unter Berücksichtigung all dieser Feststellungen verfahren werden muss, um unangenehme Nebenerscheinungen, insbesondere fieberhafte Reaktionen zu vermeiden. Die Fiebererscheinungen, die bei Patienten mit in voller Aktivität sich befindlichen floriden Prozessen beobachtet werden und die auf eine Endotoxinwirkung der zerfallenden Spirochäten zurückgeführt werden müssen, gehören natürlich nicht in diese Kategorie. Jeanselme und Jacquet [57] haben in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit diese Vorgänge aufs neue eingehender studiert und gefunden, dass dieses Endotoxinfieber bei erstmaliger Injektion florider Prozesse nicht nur nach Salvarsan, sondern auch nach anderen spezifisch wirkenden Medikamenten auftritt.

Sieht man von dieser Kategorie von Fällen ab, so deuten Reaktionserscheinungen bei anderen Fällen darauf hin, dass ein Wasserfehler vorliegt. Wenn demgegenüber Mulzer [58], Obermiller [59] glauben hervorheben zu sollen, dass der Einfluss dieses Faktors nicht von so weittragender Bedeutung sei und dass die Reaktionen bei der Verwendung eines 4—6 Wochen alten Wassers genau so verliefen wie sie die Autoren bei ganz frisch destilliertem und sterilisiertem Wasser zu sehen gewohnt sind, so ist demgegenüber generell zu bemerken, dass die Reaktionen auftreten können, aber nicht müssen. Es wäre jedoch einer der grössten Fehler der medizinischen Denkweise, wenn man deshalb auf die Zulässigkeit der Vernachlässigung dieser Kautelen schliessen würde. Gerade so wie man bei chirurgischen Eingriffen vielleicht ein oder das andere Mal, wenn es die Not des Momentes er-

heischt, die Vorschrift der Asepsis ungestraft vernachlässigen kann, so wird doch niemand behaupten, dass damit die Asepsis für die Chirurgie überflüssig geworden ist und jeder Therapeut wird sich zur Richtschnur seines Vorgehens die vollste Beachtung derjenigen Momente wählen, die zu beachten in seiner Macht steht. Andererseits ist zu betonen, dass der Begriff „frisch destilliert" von Mulzer, Obermiller, Nobl und Peller [60] scheinbar doch nicht so aufgefasst wird, als wie es notwendig erscheint.

Schon Wechselmann [61] hat die Ausführungen von Nobl-Peller einer Kritik unterzogen und ich lasse seine Beanstandungen hier folgen:

Nobl hat die Hauptbedingung, nämlich das Arbeiten mit wirklich fehlerlosem Waser vermieden. Ganz naiv schreibt er: „Die Destillate werden in der Anstaltsapotheke meist 12 Stunden vor dem Gebrauch vorbereitet, nur ausnahmsweise diente ein 36—48 Stunden destilliertes Wasser zur Injektion." Eindringlichst habe ich vor diesem Vertrauen auf andere in meinem Buch gewarnt; die Warnung ist bei Nobl vollkommen fruchtlos geblieben. Tatsächlich gelingt es Nobl, wie seine erste Tabelle zeigt, mit diesem Wasser in der überwiegenden Majorität dieser Fälle alle die üblen Zufälle, Schüttelfrost, hohe Temperatur, Erbrechen, Diarrhöe, Kopfschmerzen, bewusstloses Zusammenstürzen zu erzeugen. Nur täuscht sich Nobl gründlich darüber, dass er mit den „durch Wechselmann aufgeworfenen Kautelen" gearbeitet hat, sondern er beweist nur, in einem ihm unbewussten Experiment, welches ich anzustellen nicht mehr wagen würde, dass er das Wasser, vor dem ich eindringlichst warne, für fehlerlos hält, und dass er mit solchem Wasser ohne weiteres diejenigen Reaktionen erzeugt, welche sicher ausgeschaltet werden können. Denn nicht bloss durch reichliche Keimvegetationen, wie sie nach 2 Tagen fast stets in sterilisiertem, destillierten Wasser sich finden, werden die Reaktionen ausgelöst, sondern wie ich angegeben habe, durch steriles Wasser, in welchem abgetötete Organismen stundenlang der Zersetzung anheimgefallen sind. Man ist in der Erkenntnis dieser pyrogenen Stoffe heute viel weiter vorgedrungen als Nobl ahnt und man weiss, dass es thermostabile, kolloidale, durch Gelatinefilter zurückhaltbare Substanzen sind. Hort und Penfold haben im Listerinstitut mit einer ganz anderen Sorgfalt wie Nobl ihr Wasser dargestellt und haben in hunderten von Experimenten mit den subtilsten Kautelen nachgewiesen, dass frisch destilliertes Wasser von diesem pyrogenen, kolloidalen Körper freies Wasser, wie ich das in meinen klinischen Beobachtungen richtig erkannt hatte, Temperaturabfall erzeugt, anderes steriles, aber diese Körper enthaltendes stets Fieber. Dies blieb ebenso, wenn man den beiden Wassern Salz bis 25 Proz., Glukose, Saccharose, reine Laktose, Karbonhydrat zusetzte; ja selbst Extrakte von roten Blutkörperchen gaben mit reinem fehlerlosen Wasser starken Temperaturabfall, mit fehlerhaftem Fieber, mochte man Blut desselben Tieres oder Blut von anderen Tieren derselben oder einer anderen Spezies verwenden. Selbst für normales Serum und Fibrinferment gilt dasselbe. Es ist höchst bemerkenswert, dass diese Autoren, welche in früheren Arbeiten über das Fieber ganz anderen Ansichten huldigten, jetzt zu dem Schlusse gelangen, dass alle früheren Beobachtungen über Salz-, Zucker-, Ferment-, Gewebsfieber nicht mehr auf sicherem Grunde

stehen und dass ein Fortschreiten des Fieberstudiums nur möglich ist bei Erkenntnis aller Täuschungsmöglichkeiten bei Experimentieren mit verdächtigem Wasser."

Wie man auch auf Grund einer Diskussion im Aerztlichen Verein in Strassburg anzunehmen berechtigt ist [cf. Diskussionsbemerkung Müller [62], scheint auch auf der Strassburger Klinik gelegentlich ein 4 Tage altes Wasser zur Injektion verwendet und als „frisch" angesehen worden zu sein. Wie aber wirklich frisch destilliertes Wasser und vermeintlich frisch destilliertes Wasser wirkt, erhellt aus den Kurven, die Samelson (cf. Seite 21 dieses Buches) seiner Arbeit beigegeben hat. Ich möchte insbesondere auf die Kurven 18, 19 und 20 verweisen, aus welch letzterer mit aller Deutlichkeit hervorgeht, wie schnell einwandfreie Lösungen verderben. Die Fiberreaktionen traten in diesem Falle auf, nachdem der die Lösung enthaltende Kolben wenige Minuten offen gestanden hatte und nachdem die Lösung 5 Stunden später injiziert worden war.

Mit der Verwendung einwandfreien Wassers allein ist es jedoch nicht getan, sondern es muss sich dazu noch eine vollkommen einwandfreie Technik gesellen, da, wie Dreyfus [46] hervorhebt, auch scheinbar irrelevante Mängel der Technik Anlass zu Reaktionen geben können. So benutzt dieser Autor zur Auskochung der Infusionsapparate nicht Leitungswasser, sondern destilliertes Wasser. Ausserdem schaltet er alle Metallverbindungsstücke zwischen Schlauch und Injektionsnadel aus und verwendet nur solche aus Glas. Bezüglich weiterer Einzelheiten verweise ich auf die Arbeit von Dreyfus und möchte nur hinsichtlich des destillierten Wassers seine Forderung noch einmal betonen, nur doppelt destilliertes Wasser zu verwenden, das aus einem völlig intakten Destillationsapparat stammt und von dem die ersten 100 ccm des Destillates nicht verwendet werden sollen, da sie event. doch noch, wenn auch nur minimale, Veränderungen enthalten können. Dass es dann in der Tat gelingt, die Reaktionen auf ein Minimum zurückzuführen, beweisen die Anführungen von Dreyfus, der unter **100** Injektionen seiner letzten Serie **91** Fälle ohne den geringsten Temperaturanstieg und ohne irgendwelche Störung des Allgemeinbefindens beobachtet hat, während von dem Rest 6 Kranke Temperaturen zwischen 37 und 37,5, zwei bis zu 37,8 und einer bis 38,9 hatten. Zwei von diesen neun reagierenden Patienten hatten Erbrechen. Mit diesen neuerlichen Konstatierungen stehen vollständig in Einklang die Beobachtungen zahlreicher Autoren, die schon unter Innehaltung des organischen Wasserfehlers allein, also zu einer Zeit, wo von dem anorganischen Wasserfehler noch nichts bekannt war, ein Zurückgehen der Reaktionen beobachtet

haben. Ich führe nur einige namentlich an: Fabry, Gennerich, Schreiber, Stümpke, Zieler, v. Petersen, Sellei, Leredde, Milian, Darier, Levy-Bing, Sicard, Jeanselme, Duhot, Favento, McIntosh, Fordyce, Wood Ruggles, McDonagh, Ljaas. So berichtet, um nur einige Aeusserungen der jüngsten Zeit zu zitieren, Stümpke [63]:

„Die sonstigen nach Salvarsan beobachteten Störungen, die besonders in der Anfangszeit zu manchen Klagen Veranlassung gaben, wie Erbrechen, Kopfschmerzen etc. wurden in den letzten 5/4 bis 1½ Jahren bei peinlichster Zubereitung des destillierten Wassers und sorgsamer Technik der Injektion selbst, nur in einer kleinen Minderzahl der Fälle beobachtet" und

Ljass [64]:

„Während des Jahres 1910 und zu Beginn des Jahres 1911 hatte ich mehrmals Gelegenheit, nach der Einführung bei den Kranken Anfälle von qualvollem Erbrechen zu beobachten. Seit Mitte 1911 fingen wir an, den allgemein verbreiteten Apparat, der aus zwei Zylindern mit ableitenden Gummischläuchen besteht, zu gebrauchen. Alle zur Einführung nötigen Lösungen wurden in einem bakteriologischen Laboratorium jedesmal speziell frisch zubereitet, alle nötigen Geschirre jedesmal sterilisiert. Infolge all dieser Vorsichtsmassregeln wurden während des letzten Jahres die Einführungen intravenös ideal gut vollzogen. Temperatursteigerung kommt nicht vor. Die höchste Temperatur, die ich am Abend nach der Einführung zu beobachten Gelegenheit hatte, war 37,7. Erbrechen kommt nicht vor."

So gebe ich denn der Hoffnung Ausdruck, dass all diese Erfahrungen, die eine so beredte Sprache sprechen, Allgemeingut derjenigen Aerzte werden, die das Salvarsan und Neosalvarsan therapeutisch verwenden.

Nachdem schon Fehde konzentrierte Salvarsanlösungen (0,6 in 10 ccm Wasser gelöst) intravenös injiziert hat, hat Ravaut [65] neuerdings dieses Verfahren auch bei Neosalvarsan zur Anwendung gebracht. Er hat bis zu 0,9 g Neosalvarsan in 8—10 ccm Wasser aufgelöst und mit einer Rekordspritze in die Venen injiziert. Durch einen sinnreichen Ansatz, bestehend aus einem Glasröhrchen, das in seinem Innern einen kleinen Tampon steriler Gaze enthält, zieht er

die Lösung aus dem zur Herstellung der Neosalvarsanlösung benutzten Glase in die Spritze auf und filtriert auf diese Weise gleichzeitig noch einmal die Flüssigkeit. Er hat **420** Injektionen ohne jede Nebenerscheinung bis zurzeit ausgeführt. Auch Duhot [66] hat bereits konzentrierte Neosalvarsanlösungen verwendet und neuerdings hat Stern [67] konzentrierte Neosalvarsanlösungen, die er sich in einer Rekordspritze direkt herstellt, zur Anwendung gebracht, wie auch Strauss [68] über gute Erfolge berichtet. Weitere Beobachtungen an einem noch grösseren Materiale werden die Erfahrungen dieser Autoren bestätigen müssen. Sollte diese Methode ein Ersatz für die bisher gebrauchte Art der intravenösen Infusionen mit verdünnten Lösungen abgeben, so wäre natürlich damit eine grosse Vereinfachung der Technik erreicht und ein erheblicher Fortschritt in der Anwendung des Neosalvarsans bewirkt.

Was nun die Wirkung des Neosalvarsans anlangt, so wurde in Anlehnung an die Anschauungen von Uhlenhuth und Finger behauptet, dass das Salvarsan und Neosalvarsan keine direkten trypanoziden Eigenschaften entfaltet, sondern erst mit Hilfe der Vorgänge in den Organzellen diese Eigenschaft erhält. Um diese Frage zu klären, hat Dr. Castelli [69] im Georg-Speyer-Hause Versuche in vitro angestellt, von denen ich einige anführe, und aus denen hervorgeht, dass das Neosalvarsan direkt von den Spirillen gebunden wird, so dass diese dadurch infektionsuntüchtig werden.

0,1 g Neosalvarsan wird in Kochsalz gelöst; 1 ccm der Verdünnungen 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/3000 wird mit einem gleichen Teile einer in Hühnerserum $^1/_{10}$ hergestellten Hühnerspirillenaufschwemmung 15 Minuten lang in Kontakt gelassen, im Wasserbad 37°; nach rascher Zentrifugierung wird der Bodensatz mit Hühnerserum $^1/_{10}$ bei 37° gewaschen und wieder abzentrifugiert; bis auf 1 ccm mit Hühnerserum $^1/_{10}$ bei 37° verdünnt: davon werden 0,2 ccm je einem Vogel intramuskulär eingespritzt.

Endkonzentration der Mischung	Spirillenbefund vor der Einspritzung	Spirillen im Kreislauf der mit 0,2 ccm des gewaschenen Bodensatzes infizierten Vögel Tag nach der Infektion: 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.—15.
1/1000	sehr gut beweglich	—	—	—	—	—	—	—
1/2000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—
1/2000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—
1/4000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—
1/6000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—
1/6000	„ „ „	—	—	—	—	—	—	—
Kontrolle (ohne Neosalvarsan)	„ „ „	—	+	+++	+++	+++	tot	

Im Gegensatz dazu zeigt Atoxyl selbst in 10fach konzentrierterer Lösung als die entsprechende Salvarsanlösung nicht diese Eigenschaften, wie gleichfalls aus der folgenden Tabelle hervorgeht:

Technik wie in der ersten Tabelle; statt Salvarsan wird Atoxyl in physiologischem Kochsalz gelöst.

Endkonzentration der Mischung:	Spirillenbefund vor der Einspritzung:	Spirillenzahl im Kreislauf der mit ccm 0,2 der nach dem Kontakt gewaschenen Spirillen infizierten Vögel. Tag nach der Infektion: 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1/400	meistens gut beweglich	—	+	++	+++	+++	+++	tot	
1/400	„	—	++	+++	+++	+++	tot		
1/800	„	—	—	++	++	+++	+++	tot	
1/800	„	—	—	+	+++	+++	+++	+++	tot
1/800	„	—	++	++	+++	+++	tot		
1/800	„	—	—	++	+++	+++	+++	tot	
1/1600	„	—	++	+++	+++	+++	+++	tot	
1/1600	„	—	++	+	++	+++	+++	tot	
Kontrolle		—	++	++	+++	+++	+++	tot	

Vergleichstabelle.

Konzentration der Mischung	Spirillenbefund	Spirillenzahl im Kreislauf der mit 0,2 ccm der nach dem Kontakt gewaschenen Spirillen infizierten Vögeln. Tag nach der Infektion: 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
Atoxyl 1/400 Atoxy 1/800 Neosalv.	gut beweglich	—	+	++	+++	+++	+++	tot	
	„	-	+	++	+++	+++	tot	—	
1/1000 Neosalv.	„	-	—	—	—	—	—	—	währ. 1 Mon. frei v. Spirill.
1/2000 Kontrolle	„	—	—	—	—	—	—		„ „
		—	+	+++	+++	+++	tot		

Auch Arzt und Kerl [70] haben in ihren Versuchen eine Differenz in der parasitotropen Wirkung gegenüber Atoxyl zugunsten des Neosalvarsan feststellen können. Ebenso konnte Roos [71] eine direkte Einwirkung auf Milzbrandkeime in vitro feststellen und er führt folgendes aus:

„Zur Wirkung des Salvarsans auf Milzbrandbazillen bedarf es nicht der Zuhilfenahme der Schutzkräfte des Blutes,

sondern sie kann direkt, im Sinne eines Desinfektionsmittels erfolgen, denn seine Wirkung ist dieselbe in aktivem wie in inaktivem Serum und in Bouillon.

Die Ehrlichsche Anschauung der Arsenozeptorenwirkung kann auch für den Milzbrandbazillus angenommen werden.

Die Wirkung auch der kleinsten Salvarsandosis ist wahrscheinlich durch eine Aufspeicherung des Salvarsans in die Bakterienzelle zu erklären."

Wenn ich mich nun zu den klinischen Resultaten wende, so sind bei der Betrachtung und Würdigung derselben zwei Perioden scharf von einander zu trennen. Die erste kurze Periode, die unter dem Einfluss der von Schreiber [72] zuerst empfohlenen grossen Dosen stand, die bis auf 1,5 g stiegen, und sich in 2tägigen Zwischenräumen folgten, so dass bei ganz kräftigen Männern z. B. innerhalb 7 Tagen 6,0 g Neosalvarsan gegeben wurden. Während Schreiber bei diesem Modus procedendi keine oder nur geringe Nebenerscheinungen gesehen hat, beobachteten diejenigen Autoren, die sich an seine Angaben gehalten haben, wie Bernheim [73], Wolff und Mulzer [74], Kall [75], Duhot [76] u. a. unangenehme Nebenerscheinungen, wie toxische Exantheme, Polyneuritiden etc., so dass sie zu einem vollständig absprechenden Urteil gelangten und sogar vor einer wenigstens ambulanten Behandlung mit Neosalvarsan warnen zu müssen glaubten. Im Gegensatz zu diesen Autoren gelangten sowohl deutsche als auch französische Autoren, die von Anfang an nicht die hohen Dosen verwendet und die auch die Injektionen über einen grösseren Zwischenraum distanziert hatten, als wie dies von Schreiber angegeben, zu einer günstigen Beurteilung von Neosalvarsan. Ich erwähne in dieser Beziehung zunächst die Arbeiten von Fabry (cf. S. 459 dieses Buches) und von Marschalko (cf. S. 464 d. B.), ferner diejenigen von Touton [77]. Von französischen Autoren möchte ich Queyrat [78], Brocq, Fernet und Françon [79], Spilmann und Boulangier [80], Darier und Libert [81], Emery, Leredde [82] u. a. m. erwähnen. Durch die ungünstige Beurteilung, die Wolff und Mulzer, Kall, Bernheim über das Neosalvarsan fällten, verfiel man dann entweder in das Extrem und gab zu kleine Dosen, so dass die Wirksamkeit des Neosalvarsans dem des Altsalvarsans, in Bezug auf die klinischen Erscheinungen, unterlegen schien, andererseits nahm man von der Verwendung desselben Abstand. Marschalko, Fabry, Touton haben sich bereits eingehend und kritisch mit den Schlussfolgerungen beschäftigt, die Wolff und Mulzer aus ihren Beobachtungen gezogen haben. So hat Fabry richtig hervorgehoben, dass für die

schweren Nebenerscheinungen generaliter nicht das Neosalvarsan, sondern die zu hohe Dosierung und die starke zeitliche Zusammendrängung der Injektionen verantwortlich gemacht werden muss. Insbesondere hat Marschalko richtig betont, dass bei dem Fall von Wolff und Mulzer, bei dem sich nach der Ansicht dieser Autoren die schwersten toxischen Nebenerscheinungen gezeigt hatten, „es fast den Anschein hat, als wenn die Autoren die zu hohen Dosen nur deshalb angewendet hätten, um die Unhaltbarkeit der Schreiber schen Dosierung klar zu legen. Nun, dazu hätte es gerade nicht bedürft, dass sie einer Patientin (bei welcher eine geradezu lebensgefährliche Intoxikation eintrat) am 4. VI. 1,2, am 8. VI. sogar 1,4 Neosalvarsan intravenös einverleibten" (cf. S. 467 d. B.).

Indessen ist aber auch dieser Fall „schwerster toxischer Nebenwirkung" nicht ganz eindeutig in seiner Beurteilung. Wir stellen ihm zur Illustration einen anderen gegenüber, dessen Krankheitsverlauf fast bis in das kleinste Detail mit ihm übereinstimmt, nur mit einem einzigen Unterschiede, dass der zweite Fall weder Salvarsan noch Neosalvarsan, sondern **Hg** erhalten hat.

Fall **Wolff und Mulzer:**	Fall **Ducuing** et **Nanta:**
cf. Seite 522 dieses Buches.	(Annales de Dermatologie et Syphiligraphie 1911, Bd. II, pg. 489).
♀ 27 Jahre; Näherin.	♂ 27 Jahre; Züchter.
Infektionsdatum:	
unbekannt.	19. Dezember 1909.
Primäraffekt:	
März 1912. Ohne Behandlung bis 1. VI. 12.	? Ohne Behandlung bis Febr. 1910.
Status:	
Schwächliches, aber sonst gesundes Mädchen; an den Genitalien zahlreiche nässende Papeln und Reste eines indurierten Oedems; ausgesprochene Sklera-denitis ing. sinistr.	Schleimhautplaques.
Behandlung:	
1. VI. 0,7 Neosalvarsan. 4. VI. 1,2 „ 8. VI. 1,4 „	Bichlorure de mercure (Liqueur de van Swieten). Während 8 Monate sorgfältige Fortsetzung der Behandlung. — Arbeitet ohne Schwierigkeit.

Beginn der Nervenerscheinungen:

13. VI. Vollkommene Anurie; 3 maliger Katheterismus am Tage notwendig. Lähmungserscheinungen an den unteren Extremitäten.

17. VI. Anurie besteht fort; schwere Zystitis; Albumen und Zylinder. Komplette Lähmung der unteren Extremitäten; Sensibilitätsstörungen.

19. VI. Schwere hämorrhagische Nephritis; Lähmung unverändert; faustgrosser, bis auf die Wirbelsäule reichender Dekubitus über dem Kreuzbein, kleines Dekubitalgeschwür an den Fersen.

2. VII. Anurie, Urin blutfrei, noch Albumen und Zylinder. Dekubitus gereinigt, noch über faustgross; Lähmung hat etwas nachgelassen.

17. VII. Status unverändert, nur Lähmungserscheinungen und Dekubitus etwas gebessert, dagegen noch völlige Anurie, Albumen und Zylinder.

12. XI. Plötzlich Lähmungserscheinungen an den unteren Extremitäten, in wenigen Stunden vollständig. Sensibilitätsstörungen, Anurie und Stuhlverhaltung. (Son medecin a été obligé de le sonder et de proroquer l'evacuation des matières fécales.) Erhält Hg: Kalomel und Inunktionen.

In den nächsten 14 Tagen (27. XI.) vollkommene Anurie und Koprostase, Dekubitalgeschwüre an den Zehen; gegen den 20. Tag (30. XI.?) Dekubitus am Kreuzbein.

14. XII. Hospitalaufnahme. Jammervoller Zustand! Pyelonephritis. Dekubitus zwei Hände gross, bis auf das Os sacrum reichend; Dekubitus am linken Trochanter; fast vollkommene Gangrän der Zehen. Vollkommene Anurie und Koprostase.

Weiterer Verlauf:

Tod nach 6 Monaten bei zunehmendem Marasmus.

Der Verlauf der Erkrankung schien zuerst ein günstiger sein zu wollen. Der Patient erhielt zwei Kalomelinjektionen zu 0,08; Jodkali. Reinigung und Vernarbung der Dekubitalgeschwüre; Abnahme der Sensibilitätsstörungen.

28. XII. Medullare Irritation (Muskelzuckungen).

10. I. 1911. Geräusche auf beiden Lungen; grosse Schwäche; Erbrechen. Tod nach einigen Tagen.

Bis dahin hatte der Patient fünf Kalomelinjektionen erhalten.

Obduktion:

Makroskopisch keine für Rückenmarkslues sprechende Veränderung; die mikroskopische Unter-

(Auszugsweise.)

Rückenmark: Man bemerkt makroskopisch nur eine

suchung steht noch aus (Obermiller).	Kongestion der Dura mater über den letzten Lumbalsegmenten. Nach der Längsaufschlitzung erscheinen die Arachnoidealräume normal; über dem 10. und 11. Dorsalsegment erscheinen die Meningen gelblichweiss, ein wenig verdickt. Das Rückenmark erweicht in seiner Peripherie; die zentralen Partien fest und von normalem Aussehen. Mikroskopisch: Veränderungen der Arachnoidea, der Pia und ihrer Gefässe, Veränderungen des Rückenmarks, hauptsächlich in der Nähe der Meningen.

Die epikritische Würdigung dieser beiden nur auszugsweise gegenübergestellten Krankengeschichten bietet ein hohes Interesse und ist wohl geeignet, die ausschliessliche Schuldfrage des Neosalvarsans in dem Fall von Wolff und Mulzer doch in einem etwas anderen Lichte erscheinen zu lassen, als wie dies die Autoren tun zu müssen glauben. Die Vergleichung der beiden Fälle ergibt, dass sie beide während der Behandlung erkrankt sind, der eine nach 8monatigem Gebrauch von Hg-Präparaten. Die Art der Quecksilbermedikation lässt den Schluss zu, das die milde Quecksilberwirkung eben nicht imstande war, die Entwicklung der Myelitis zu verhindern, denn dass es sich um eine solche gehandelt hat, wird von Ducuing und Nanta nach dem Obduktionsbefunde besonders hervorgehoben. („Tout cela nous permet d'affirmer qu'il s'agit bien la d'une myélite aigue avec foyers de ramollissement répondant au type classique de la myelite syphilitique.") Aber auch in dem Neosalvarsanfall könnte man trotz der Höhe der verwendeten Dosen die myelytischen Erscheinungen auch auf einen nicht beeinflussten syphilitischen Prozess zurückführen, denn wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, blieben die Papeln, die die Patientin aufwies, durch alle drei Injektionen unbeeinflusst, so dass man zu der Annahme berechtigt ist, dass es sich um einen As-refraktären Fall gehandelt hat. Weder die Krankengeschichte von Wolff und Mulzer, noch die Fortsetzung derselben durch Obermiller erwähnt ein Wort über die weitere Behandlung dieses Falles, der nach 6 Monaten bei zunehmendem Marasmus ad exitum kam. Der in Aussicht gestellte Obduktionsbefund ist bisher noch nicht publiziert worden, so dass eine Vergleichung mit demjenigen des Hg-Falles nicht möglich war. Die Tatsache, dass makroskopisch keine für Rückenmarkslues sprechenden Veränderungen gefunden worden sind, beweist gar nichts; ausschlaggebend

allein ist die mikroskopische Untersuchung, deren Veröffentlichung man mit grossem Interesse entgegensehen muss.

Nachdem diese erste Periode der durch Ueberdosierung entstandenen Nebenerscheinungen überwunden war, trat die klinische Beobachtung in die zweite Periode ein, die sich in der Verwendung normaler, dem Altsalvarsan entsprechenden Dosen charakterisiert. Bei diesem Modus procedendi wurde denn auch von der überwiegenden Anzahl der Autoren sowohl günstige Beeinflussung der syphilitischen Prozesse, als auch über Verminderung der Nebenerscheinungen berichtet. Allerdings ist hierbei zu bemerken, dass die ersten Mitteilungen noch der Epoche angehören, in der der anorganische Wasserfehler noch nicht vollständig berücksichtigt, resp. noch nicht ausgeschaltet sein konnte. Vor allem waren es, wie schon erwähnt, französische Autoren, welche durch eine zweckmässige Dosierung über gute Resultate berichtet haben. Queyrat und Bouiller haben das Neosalvarsan einer ausgedehnten klinischen Prüfung unterzogen und gefunden, dass die Spirochäten aus den Primäraffekten ebenso rasch verschwinden, wie beim Salvarsan, welche Beobachtung auch von Hudelo, Montlaur und Boudineau [83] bestätigt wurde. Salmon und Browne [84] konnten konstatieren, dass die Spirochäten bereits nach **5** Stunden aus den syphilitischen Geschwüren verschwunden waren. Parallel mit dem Verschwinden der Spirochäten geht die Rückbildung der Haut- und Schleimhautprozesse und auch die Einwirkung auf die Drüsenschwellungen soll nach den genannten Autoren rascher und augenscheinlicher sich vollziehen als nach Salvarsan. Auch die Einwirkung auf tertiäre Prozesse ist derjenigen des Salvarsans gleichwertig. Als einen besonderen Vorzug des Neosalvarsans betrachten die genannten Autoren das Fehlen der sogen. anaphylaktischen Erscheinungen, eine Beobachtung, die auch von Milian [85], Levy-Bing und Duroeux [86] bestätigt worden ist. Von deutschen Autoren war es Touton, der in einer grösseren Reihe von Fällen, die den verschiedenen Stadien angehörten, mit seiner bekannten Kombinationstherapie ausgezeichnete Erfolge gesehen hat und das Neosalvarsan ohne schädliche Nebenwirkungen selbst bei Aortenaneurysma in Anwendung gebracht hat. Er erblickt in der erleichterten Anwendung des Neosalvarsans einen grossen Vorzug, der es für die ambulante Behandlung dem Praktiker besonders wertvoll macht. In einer neuerlichen Arbeit [87] konnte er seine vor fast Jahresfrist niedergelegten Anschauungen nach der weiteren Anwendung an einem grösseren Material vollständig bestätigen. Es würde zu weit führen, alle Autoren, die das Neosalvarsan zur Anwendung gebracht haben, aufzuführen und ich beschränke mich deshalb darauf, zu erwähnen, dass Favento [88],

Grünberg [89], Kerl [90], Riecke [91], Stroscher [92], Jacque und Sluys [93], Emery [94], Leredde [95] die Wirkung des Neosalvarsans der des Salvarsans als gleichwertig zur Seite stellen, während Gennerich [96], Wechselmann [97], Tersen und Dupuy [98], Odstricl [99], Levy-Bing-Doroeux [99*], Spilmann und Boulanger [100], Darier [101], Sellei [102] eine etwas geringere Wirkung annehmen, während andererseits Solowieff [103], Azua [104] eine intensivere Wirkung als bei Salvarsan beobachtet haben. Im übrigen möchte ich auf die in diesem Buch publizierten Arbeiten über Neosalvarsan verweisen.

Was speziell die Hirnsyphilis anlangt, so scheinen die Beobachtungen von Dreyfus darauf hinzudeuten, dass die Beeinflussung der klinischen und sero-zytologischen Prozesse nicht so intensiv zu sein scheint, wie beim Altsalvarsan. Er hebt aber hervor, dass es im allgemeinen besser vertragen wird wie Neosalvarsan, und das Neosalvarsan da am Platze ist, wo eine milde, vorsichtige Salvarsanwirkung gewünscht wird, eine Anschauung, die auch schon Gutmann [105] geäussert hat.

Wenn ich also resümierend den derzeitigen Standpunkt der Neosalvarsantherapie präzisieren darf, so lautet er dahin, dass nach den neuesten Berichten der Autoren die Wirkung des Neosalvarsans der des Altsalvarsans nicht nachzustehen scheint, und dass bei Innehaltung der Kautelen, d. h. bei Verwendung absolut einwandfreien Wassers, bei Vermeidung der Oxydation der Lösung, bei Verwendung normaler Dosen 0,3 bis höchstens 0,9 — die letztere Dosis nur bei kräftigen Individuen — bei einer grösseren zeitlichen Distanzierung der einzelnen Injektionen die Verwendung in allen Stadien der Syphilis unbedenklich erscheint. Bei den Fällen der frühen Sekundärperiode wird man natürlich mit kleinen Dosen vorsichtig anfangen. Es ist besonders da indiziert, wo man zunächst keine allzu brüske Einwirkung auf den Organismus erzielen will. In Betracht kommen hier in erster Linie, wie schon erwähnt, die Erkrankungen des Zentralnervensystems und diejenigen Fälle, bei denen der Auftritt einer allzu starken Herxheimerschen Reaktion (Larynx etc.) eventuell lebensgefährlich wirken kann.

Zum Schluss möchte ich noch auf einige Resultate zurückkommen, die mit der kombinierten Quecksilber- und Salvarsan- resp. Neosalvarsanbehandlung erzielt worden sind. Ich habe ja immer den Standpunkt betont, dass der Angriff

der Parasiten mit zwei oder mehr Waffen der wirksamste sein muss und deshalb der kombinierten Behandlung der Syphilis mit Arsenikalien und Quecksilberpräparaten immer empfehlend gegenübergestanden. Die Erfahrungen der letzten Zeit haben denn auch bewiesen, dass die kombinierte Anwendung der beiden Medikamente weitaus bessere Resultate zu erzielen imstande ist, als dies früher unter der Quecksilberbehandlung allein der Fall gewesen ist. Wenn die Mehrzahl der Autoren mit dem Quecksilber Salvarsan zur Anwendung bringen, so tun sie dies nicht, wie Finger meint, „pour l'honneur du drapeau", sondern im Interesse der sich ihnen anvertrauenden Patienten.

In erster Linie sind hier die Erfolge bei der Abortivbehandlung zu erwähnen. Unter den zahlreichen Beobachtungen, die in der Literatur niedergelegt sind, möchte ich nur einige erwähnen. So berichtet Müller [105], dass von 30 Fällen, die er über 2 Jahre beobachten konnte, 100 Proz. klinisch symptomfrei und serologisch negativ geblieben sind. Stellt man diesen Zahlen diejenigen von Gibbard, Harrison und Cane gegenüber (cf. S. 100 d. B.), die unter 38 mit Hg-Injektionen allein behandelten Fällen 36 mal Sekundärerscheinungen gesehen haben, so bedarf die Würdigung der Ueberlegenheit der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung keines weiteren Kommentars. Ebenso berichtete Berger (cf. S. 50 d. B.) in 100 Proz. Ausbleiben der Sekundärerscheinungen und sogar für Lues II 100 Proz. Rezidivfreiheit bei einer Beobachtungszeit von 4—10 Monaten. Im übrigen verweise ich auf die weiteren in diesem Buche niedergelegten Arbeiten. Die Resultate von Jeanselme [106], Lier [107], Kren [108], Nicolas und Moutot [109], Oltramare [110], Stern [111] möchte ich anreihen, während Gennerich (l. c.), Sachs [112] mit Salvarsan allein gute Erfolge bei der Abortivbehandlung erzielt hat.

Die Ueberlegenheit der Salvarsanwirkung über die des Quecksilbers erhellt auch aus den Resultaten, die bei der Behandlung schwangerer syphilitischer Frauen in Bezug auf die Nachkommenschaft erzielt worden sind. In dieser Beziehung möchte ich nur eine Statistik anführen, die Jeanselme, Vernes und Bloch [113] erwähnen. Nach den Aufstellungen von Pinard, Champetier de Ribes, Boissard und Potocki wurden unter der Quecksilber- oder gemischten Behandlung 74,54 Proz. der Kinder tot geboren oder starben sehr bald nach der Geburt. Dagegen brachten sämtliche von Jeanselme, Vernes und Bloche mit Salvarsan behandelten Frauen (18 an der Zahl) lebende Kinder zur Welt. In gleicher Weise sprechen die Gegenüberstellungen, die Sauvage [114] anführt, laut denen in 92,3 Proz. der mit Salvarsan behanedlten Fälle lebende

Kinder zur Welt kamen, während unter der Quecksilberbehandlung 74,5 Proz. der Kinder tot geboren wurden.

Schliesslich möchte ich noch auf die Reinfektionen hinweisen, die unter Salvarsanbehandlung beobachtet worden sind. Selbst bei Anlegung der strengsten Kritik bleiben doch eine solche Fülle von Beobachtungen, trotz der relativ kurzen Periode der Salvarsanbehandlung, übrig, dass sich die der Quecksilberbehandlung in einem etwa gleich grossen Zeitraume beobachteten Fälle nicht damit vergleichen lassen. Die objektiven Erscheinungen und die Namen der Beobachter bürgen dafür, dass es sich in der Tat um Reinfektionen gehandelt hat. So berichten Stühmer [115], Milian [116], Oppenheim [117], Gutmann [118], Duhot [119], Ullmann [120], Brocq und Pernet [121], Jeanselme und Vernes [122], Queyrat [123], Salmon [124], Moldovan [125], Fabry und Jerczycki [126], Gibbard Harrison und Cane [127], Krefting [128], Lacapère [129], Gastou [130], Milian und Sauphar [131], Antoni [132] (aus dem Material von Gennerich) u. a. m. über Reinfektion.

Wie aus meinen Ausführungen zu ersehen ist, sind auch im vergangenen Jahre erhebliche Fortschritte in der Erkenntnis der Salvarsanbehandlung erzielt worden, und vor allen Dingen Fehlerquellen erkannt worden, deren Eliminierung von grosser Bedeutung war. Es ist ja selbstverständlich, dass die vollständige Beherrschung eines Medikamentes und die Indikationsstellung bei seiner Anwendung nur schrittweise gewonnen werden können. Es werden sich wohl im Laufe der Zeit noch viele Punkte klären, die heute noch in Dunkel gehüllt sind. Die Nosologie und Pathologie der Syphilis hat gerade in den letzten Jahren eine solche Fülle neuen Tatsachenmaterials zutage gefördert, dass auch ihre Therapie vor neue Aufgaben gestellt wurde. So möchte ich nur noch der hochbedeutsamen Befunde Noguchi's erwähnen, dem es gelungen ist, sowohl bei der Tabes als auch bei der Paralyse die Spirochäten nachzuweisen, ein Befund, der dem therapeutischen Vorgehen neue Aufgaben und Ziele steckt. Dies zu erreichen, bedarf es des ganzen Arsenals unserer therapeutischen Waffen, und ich glaube, wohl sagen zu können, dass sowohl Salvarsan als auch Neosalvarsan in den Jahren ihrer Erprobung als deren wertvollsten eine erkannt worden sind.

Literaturverzeichnis.

1. Assmann: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 50.
2. Dreyfus: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 47; cfr. S. 154 des Buches.
3. Knick und Zaloziecki: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 14 und 15.

4. Zaloziecki und Frühwald: Wiener klin. Wochenschr. 1912, No. 29 u. 30.
5. Ravaut: Presse médicale 1912, No. 18.
6. Levy-Bing, Duroeux und Dogny: Annal. d. malad. vener. 1912.
7. Wechselmann: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 15.
8. Dreyfus: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 19.
9. Zaloziecki: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 36.
10. Bogdanow: Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 115, H. 6, p. 662.
11. Altmann und Dreyfus: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 9 u. 10.
12. Marcus: Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 114, H. 1, 1912.
13. Obermiller: Strassburger med. Ztg. 1913, H. 1 u. 2.
14. Ullmann: Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 114, H. 2, 1912.
15. Bornstein: Deutsche med. Wochenschr. 1911, No. 3.
16. Morel und Mouriquand: Lyon Médical 1913, No. 6.
17. McIntosh und Fildes: Syphilis. London 1911. Edw. Arnold.
18. Nichols und Hough: Journal of the Americ. Med. Assoc. 1913, Bd. 60, H. 2.
18a. Gennerich: Die Praxis der Salvarsanbehandlung. Berlin 1912.
19. Audry: Annal. de Dermatolog. u. Syph. 1913, H. 3.
20. Ballenger und Elder: Journal Record of Medicine 1911, Dezember.
21. Barcsay: Der Militärarzt 1913, No. 6.
22. Bettmann: Dermatolog. Wochenschr. 1912, No. 8.
23. Bruhns: Med. Klinik 1912, No. 25.
24. Bujes: Gazette Medic. d'Orient 1912, No. 12.
25. Chrelitzer: Dermat. Wochenschr. 1912, No. 6.
26. McDonagh: Salvarsan und Syphilis. London 1912.
27. Emery: La Clinique 1912, No. 11 und 20.
28. Gibbard: Lancet 1912, No. 4642.
29. Kannengiesser: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 21 u. 22.
30. Leredde: Bull. d. l. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 4.
31. Rissom: Med. Klinik 1912, No. 11.
32. Saynisch: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 44.
33. Schmitt: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 28.
34. Scholtz: Dermatolog. Zeitschr. 1912, S. 425.
35. Spiethoff: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 20.
36. Steyrer: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 12.
37. Vermin: Presse médical 1912, No. 26.
37*. Jadassohn: Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. April 1912.
38. Fehr: Zentralblatt f. prakt. Augenheilkunde, Juni 1912; Med. Klinik 1912, No. 23.
39. Knick: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 5.
39*. Benario: Ueber Neurorezidive nach Salvarsan- und Quecksilberbehandlung. 1911 München.
40. Frey: Wiener klin. Wochenschr. 1911, No. 11.
41. Rigaud: Annales de Dermat. und Syph. 1912, pag. 720.
42. Klieneberger: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 37.
43. Ruhemann: Med. Klinik 1912, No. 37.
44. Gennerich: l. c.
45. Wechselmann:
46. Dreyfus: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 12.
47. Schridde: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 48.

48. Rindfleisch: Berl. klin. Wochenschr. 1913, No. 12.
49. Wechselmann: Zur Pathogenese der Salvarsantodesfälle 1913.
50. Castelli: Zeitschrift für Chemotherapie 1912, Bd. 1; Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 32 und 35.
51. Marschalko und Veszprémi: Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 114, 1912, Heft 2.
52. Milian: Bull. d. l. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, pag. 523.
53. Emery: Bull. d. l. Soc. d. Dermat. et Syph. 1913, Heft 1.
54. Lacapère: Ibidem.
55. Dreyfus: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 12.
56. Matzenauer: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 11.
57. Jeanselme und Jacquet: Bull. Soc. d. Dermatolog. et Syph. 1913, Heft 1.
58. Mulzer: Strassb. med. Zeitung 1913, Heft 2.
59. Obermiller: l. c.
60. Nobl und Peller: Dermat. Wochenschr. 1912, No. 31.
61. Wechselmann: Therapie der Gegenwart 1912, No. 11.
62. Müller: Strassb. med. Zeitung 1912, Heft 8.
63. Stumpke: Deutsche med. Wochenschr. 1913, No. 9.
64. Ljass: Neurolog. Zentralbl. 1913, No. 4.
65. Ravaut: Presse medicale 1913, No. 27.
66. Duhot: Reine belge de Dermatolog. et Urolog. 1912, No. 8.
67. Stern: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 13.
68. Strauss: Dermatolog. Wochenschr. 1913, No. 14.
69. Castelli: l. c.
70. Arzt und Kerl: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 1.
71. Roos: Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 15, p. 487.
72. Schreiber: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 17.
73. Bernheim: Deutsche med. Wochenschr. 1912, No. 22.
74. Wolff und Mulzer: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 21.
75. Kall: Ibidem.
76. Duhot: Revue belge de Dermat. et Urolog. 1912, No. 4.
77. Touton: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 24.
78. Queyrat und Boullier: Bull. et Memoir. Soc. d. Hopitaux de Paris 1912, No. 17.
79. Brocq, Fernet und Franson: Bull. Soc. d. Dermat. u Syph. 1912, No. 7.
80. Spilmann und Boulangier: Ibidem.
81. Darier und Libert: Ibidem.
82. Leredde: Journal des Practiciens 1912, 6. Juli.
83. Hudelo, Montlaur und Bondineau: Bull. Soc. franc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 6.
84. Salmon und Browne: Compt. rend. Société d. Biologie 1912, No. 8.
85. Milian: Paris Medical 1912, No. 25.
86. Levy-Bing und Duroeux: Gazette des Hopit. 1912, No. 66.
87. Touton: Berl. klin. Wochenschr. 1913, No. 11.
88. Favento: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 42.
89. Grünberg: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 29.
90. Kerl: Wiener klin. Wochenschr. 1912, No. 45.
91. Riecke: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 50.
92. Stroscher: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 40.
93. Jacques und Sluys: Gaz. d. Hopit. 1912, N. 112.
94. Emery: La Clinique 1912, No. 31.
95. Leredde: Bull. Soc. franc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 6.
96. Gennerich: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 27.

97. Wechselmann: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 39.
98. Tersen und Dupuy: Presse medicale 1912, No. 54.
99. Odstrcil: Wiener med. Wochenschr. 1912, No. 46.
99*. Levy-Bing-Duroeux: Gazette d. Hopit. 1912, No. 66.
100. Spilmann und Boulangier: Bull. d. l. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 7.
101. Darier und Libert: Ibidem.
102. Sellei: Pester med.-chir. Presse 1912, No. 40.
103. Solowjiew: ref. Zeitsch. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. 6. Heft 3.
104. Azua: Dermat. Wochenschr. 1912, No. 42.
105. Müller: Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 7.
106. Jeanselme: Bull. Patholog. exotique 1913, No. 2.
107. Lier: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 11.
108. Kren: Wiener klin. Wochenschr. 1913, No. 4.
109. Nicolas und Moutot: Presse medic. 1912, No. 37.
110. Oltramare: Rev. medic. d. l. Suisse romande 1912, No. 3.
111. Stern: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 7.
112. Sachs: Bericht über den Kongress in Rom.
113. Jeanselme, Vernes und Bloch: Soc. d. Hopitaux 1913, No. 2.
114. Sauvage: Presse medicale 1912, No. 97.
115. Stühmer: Münch. med. Wochenschr. 1911, No. 17.
116. Milian: Semaine medicale 1910, No. 51.
117. Oppenheim: Wiener klin. Wochenschr. 1910, No. 49.
118. Gutmann: Berliner klin. Wochenschr. 1911, No. 28.
119. Duhot: Annales d. l. Policliniq. centr. 1911, No. 10.
120. Ullmann: Dermat. Zeitschr. 1911, No. 12.
121. Brocq und Pernet: Bull. Soc. d. Dermat. u. Syph. 1911, No. 8.
122. Jeanselme und Vernes: Ibidem.
123. Queyrat: Semaine medicale 1912, No. 1.
124. Salmon: Bull. Soc. de l'Internat. 1912, No. 2.
125. Moldovan: Münch. med. Wochenschr. 1912, No. 5.
126. Fabry und Jerczycki: Med. Klinik 1912, No. 5.
127. Gibbard, Harrison und Cane: Journ. of the Royal Army medic. Corps Sept. 1912.
128. Krefting: Berl. klin. Wochenschr. 1912, No. 45.
129. Lacapère: Bull. Soc. d. Dermat. et Syph. 1912, No. 8.
130. Gaston: Ibidem.
131. Milian und Sauphar: Bull. Soc. d. Dermat. et Syph. 1913, No. 1.
132. Antoni: Deutsche med. Wochenschr. 1913, No. 11.

J. F. LEHMANN'S Verlag in MÜNCHEN.

Handbuch der Serumtherapie
und experimentellen Therapie.

Ein Handbuch für Klinik und Praxis,

gemeinsam mit 26 Fachgelehrten herausgegeben von **Dr. Wolff-Eisner.**

VIII, 408 Seiten gr. 8°. — Preis **Mk. 12.—** brosch., **Mk. 14.—** gut gebunden in Schutzhülse.

Inhalt: 1. Antitoxische und baktericide Sera v. Prof. **Dr. L. Michaelis**-Berlin. — 2. Aktive Immunisierung v. **Dr. Georg Wolfsohn**-Berlin u. Prof. **Dr. Martin Hahn**-München. — 3. Die Ueberempfindlichkeit v. **Dr. A. Wolff-Eisner**-Berlin. — 4. Die Serumtherapie der Diphtherie v. Stabsarzt **Dr. Eckert**-Berlin. — 5. Die Serumtherapie des Tetanus v. Prof. **Dr. Ferd. Blumenthal**-Berlin. — 6. Die Serumtherapie gegen das Schlangengift v. Prof. **Dr. A. Calmette**-Lille — 7. Die Antistreptokokkensera und ihre klinische Anwendung v. Privatdozent **Dr. Fritz Meyer**-Berlin. — 8. Die Staphylokokkensera v. **Dr. Th. van de Velde**-Haarlem. — 9. Antistreptokokkensera in der Geburtshilfe v. Prof. **Dr. R. Freund**-Berlin. — 10. Meningokokkenserum v. **Dr. Flexner**-New-York. — 11. Pneumonieserum v. Prof. **Dr. Römer**-Greifswald. — 12. Serumbehandlung derDysenterie v. Prof **Dr. Kruse**-Königsberg. — 13. Die Serumtherapie beim Typhus v. Prof. **Rodet**-Lyon. — 14. Schutzimpfung gegen Cholera v. Prof. **Dr. M. Hahn**-München. — 15. Milzbrandserum v. Prof. **G. Sobernheim**-Berlin. — 16. Spezifische Behandlung der Tuberkulose v. **Dr. A. Wolff-Eisner**-Berlin. — 17. Das Deutschmann-Serum v. Prof. **Dr. R. H. Deutschmann**-Hamburg. — 18. Das Heufieber v. **Dr. A. Wolff-Eisner**-Berlin. — 19. Die Autoserotherapie v. Geh. Rat Prof. **Dr. Senator** u. Stabsarzt **Dr. Schnütgen**-Berlin. — 20. Eklampsie v. Prof. **Dr. Freund**-Berlin. — 21. Ueber Vaccinationstherapie v. **Dr. Georg Wolfsohn**-Berlin. — 22. Das Antifermentserum v. **Dr. H. Kolaczek**-Tübingen. — 23. Die Chemotherapie v. Geh. Rat Prof. **Dr. P. Ehrlich**-Frankfurt. — 24. Die therapeutische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion v. San.-Rat **Dr. Wechselmann**-Berlin. — 25. Die Serumbehandlung der bösartigen Tumoren v. Prof. **Dr. Lewin**-Charlottenburg. — 26. Serumtherapie u. Immunität bei Protozoenkrankheiten v. **Dr. Seitz**-Berlin. — 27. Adrenalintherapie v. Professor **Dr. Boruttau**-Berlin — 28. Die Organotherapie v. Geh. Rat Prof. **Dr. Kraus** mit Frl. **Dr. R. Hirsch**-Berlin. — 29. Uebersicht über die im Handel befindlichen Heilsera v. **Dr. A. Wolff-Eisner**-Berlin.

Die Krankenkost.
Ein praktisches Handbuch

für Aerzte, Kranken- und Wohlfahrtsanstalten, Sanatorien, Pflegepersonen, Erziehungsanstalten und für die Familie.

Von

Emilie Kieslinger, Wien,
Verfasserin mehrerer, zum Teil preisgekrönter Kochbücher.

und

Dr. Karl Wirth, Wien,
ehem. Assistent des Wiener allg. Krankenhauses, Spezialarzt f. inn. Krankheiten und Nervenleiden.

Umfang: X, 250 Seiten 8°. Preis brosch. Mk. 3.60, gebd. Mk. 4.60.

Wichtige Neuerscheinung!

Krankheit und Soziale Lage

Unter Mitwirkung hervorragender Fachmänner

herausgegeben von

Professor Dr. **M. Mosse, Berlin** und Dr. med. **G. Tugendreich, Berlin.**

Umfang: Etwa 55 Bg. gr. 8°. Das Werk wird in vier Lieferungen ausgegeben (Liefg. 1—3 sind erschienen) und liegt in Kürze vollständig vor.

Preis des Gesamtwerkes Mk. 22.—.

Einzelne Lieferungen werden nicht abgegeben. Ausführlicher Prospekt gern kostenfrei.

In dem Werke werden unter Mitwirkung hervorragender Sachkenner die **Einwirkungen der sozialen Lage auf Krankheit und Sterblichkeit** zur Darstellung gebracht und die Wege zur Milderung oder Beseitigung bestehender Schäden gezeigt.

Redakteur:
Dr. Bernhard Spatz
Arnulfstrasse 26.

MÜNCHENER

Verlag:
J. F. Lehmann
Paul Heyse-Strasse 26.

MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN FÜR AMTLICHE UND PRAKTISCHE ÄRZTE

Herausgegeben von

O. v. Angerer, Ch. Bäumler, A. Bier, M. v. Gruber, H. Helferich, M. Hofmeier, L. v. Krehl, Fr. Lange, W. v. Leube, G. v. Merkel, Fr. Moritz, Fr. v. Müller, F. Penzoldt, B. Spatz, R. Stintzing.

Die Münchener medizinische Wochenschrift bietet, unterstützt durch hervorragende Mitarbeiter, eine vollständige Uebersicht über die Leistungen und Fortschritte der gesamten Medizin, sowie über alle die Interessen des ärztlichen Standes berührenden Fragen. Sie ist

das grösste und verbreitetste medizinisch-wissenschaftliche Blatt deutscher Sprache.

Sie bringt: **Originalarbeiten** aus allen Gebieten der Medizin. Zahlreiche hervorragende Aerzte, Universitäts-Institute, Kliniken, Krankenhäuser usw. unterstützen die Münch. med. Wochenschrift durch ihre Beiträge.

Referate und Bücherbesprechungen. Unter dieser Rubrik bringt die Münch. med. Wochenschr. zusammenfassende Referate über aktuelle wissenschaftliche Fragen, sowie Besprechungen wichtiger Einzelarbeiten und neuer Erscheinungen auf dem Büchermarkte. Unter der Rubrik „Neueste Journalliteratur" gibt die Münch. med. Wochenschr. allwöchentlich kurze Inhaltsangaben der jeweils neuesten Hefte fast der gesamten deutschen Journalliteratur. So werden sofort nach ihrem Erscheinen regelmässig referiert:

Deutsches Archiv für klin. Medizin. — Zeitschrift für klin. Medizin. — Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. — Zentralblatt für innere Medizin. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. — Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen. — Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie. — Archiv für Verdauungskrankheiten. — Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. — Klinisches Jahrbuch. — Archiv für klin. Chirurgie. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. — Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie. — Zentralblatt für Chirurgie. — Zeitschrift für orthopädische Chirurgie. — Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie. — Archiv für Gynäkologie. — Zeitschrift für Gynäkologie. — Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. — Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. — Zeitschrift für gyn. Urologie. — Zentralblatt für Gynäkologie. — Gynäkologische Rundschau. — Archiv für Kinderheilkunde. — Monatsschrift für Kinderheilkunde. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. — Deutsche Zeitschrift für Nervenkrankheiten. — Archiv für Psychiatrie. — Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie. — Virchows Archiv. — Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie. — Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. — Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen. — Archiv für Hygiene. — Zeitschrift für Hygiene. — Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte. — Berliner klin. Wochenschrift. — Deutsche medizinische Wochenschrift. — Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. — Wiener klin. Wochenschrift.

Die Literatur der medizinischen **Spezialfächer** wird ca. vierteljährlich, die **ausländische** in monatlich erscheinenden Uebersichten unter Zusammenfassung der praktisch wichtigsten Erscheinungen, referiert. Die hier besprochene Rubrik bietet einen Ueberblick über die medizinische Journalliteratur, wie er in gleicher Ausdehnung von keiner anderen Zeitschrift gegeben wird; sie ersetzt dem prakt. Arzt ein reich ausgestattetes Lesezimmer; sie hat sich daher auch von ihrer Begründung an grossen Beifalls seitens der Leser erfreut.

Berichte über **ärztliche Kongresse** und **Vereine.** Die Münch. med. Wochenschr. bringt die offiziellen Protokolle sowie regelmässige Originalberichte über die hervorragendsten med. Gesellschaften Deutschlands; ferner über die Naturforscher-Versammlungen, über die Kongresse für innere Medizin, für Chirurgie, für Gynäkologie etc. etc. In gleicher Weise wird über die Verhandlungen der bedeutendsten ausländischen gelehrten Gesellschaften berichtet.

Kleinere Mitteilungen verschiedenen Inhalts, **therapeutische** und **tagesgeschichtliche Notizen,** Hochschulnachrichten, Personalnachrichten, Amtliche Erlasse, Gesetze und Verordnungen usw. vervollständigen den Inhalt des Blattes.

Die der Münch. med. Wochenschr. beigegebene Gratis-Beilage **„Galerie hervorragender Aerzte und Naturforscher"** bringt bei gegebener Gelegenheit, wie Jubiläen, Todesfällen, die Bildnisse besonders verdienter Männer in sorgfältig ausgeführten Kunstblättern, von denen bisher 319 erschienen sind.

Bezugsbedingungen: Die Münchener med. Wochenschrift kostet im Vierteljahr in Deutschland direkt vom Verlag sowie bei allen Postanstalten und Buchhandlungen Mk. 6.—, nach dem Auslande Mk. 8.—, nach Oesterreich-Ungarn und Luxemburg Mk. 7.—. Billiger und zu empfehlen ist der Bezug durch die Postämter in Belgien (Frk. 8.08), Dänemark (Kr. 6.07), Italien (Lire 8.68), Luxemburg (Mk. 6.52), Niederlande (Fl. 4.30), Norwegen (Kr 5.93), Oesterreich-Ungarn (Kr. 7.32), Rumänien (Frk. 9.—), Russland: in Städten mit Zeitungspostämtern Rubel 3.05, bei den übrigen Postanstalten Rubel 3.35, Schweden (Kr. 5.95), Schweiz (Frk. 8.05.)

J. F. Lehmanns Verlag, München, Paul Heyse-Strasse 26

E. Mühlthaler's Buch- und Kunstdruckerei A.G., München.